

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
24 MARS 2021

nalméfène

SELINCRO 18 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

L'essentiel

Maintien de l'avis favorable au remboursement, en association à un suivi psychosocial continu, dans la réduction de la consommation d'alcool chez les adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'alcoolo-dépendance primaire sont pluridisciplinaires et incluent notamment la psychothérapie ou les associations d'anciens buveurs, les médicaments, l'hospitalisation. Employés simultanément ou consécutivement dans des proportions variables, ces soins sont proposés pour traiter un trouble polymorphe.

Le suivi psychosocial des patients est essentiel tout au long du traitement médicamenteux instauré et est le fondement même de la prise en charge de toute personne en difficulté avec l'alcool. La Société Française d'Alcoologie (SFA) rappelle dans ses différentes recommandations que « la prescription d'un traitement médicamenteux, tout spécialement dans les conduites addictives, doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale et qu'un traitement médicamenteux ne peut être la seule intervention addictologique ».

A l'heure actuelle, six médicaments ont une AMM dans le cadre de la prise en charge de l'acoolo-dépendance dans les deux indications suivantes :

- trois médicaments indiqués dans le maintien de l'abstinence après sevrage : AOTAL 333 mg et ses génériques (acamprosate), les génériques de REVIA 50 mg (naltrexone, REVIA n'étant plus commercialisé), et ESPERAL 500 mg (disulfirame) ;

- trois médicaments indiqués dans la réduction de la consommation d'alcool, chez les patients à risque élevé :

o SELINCRO (nalméfène) ;

o deux spécialités à base de baclofène indiquées uniquement après échec des autres traitements médicamenteux disponibles : BACLOCUR (baclofène) et BACLOFENE ZENTIVA (baclofène).

Place de SELINCRO (nalméfène) dans la stratégie thérapeutique :

La prise en charge de l'alcoolo-dépendance repose sur des moyens thérapeutiques pluridisciplinaires (psychothérapie, associations d'anciens buveurs, médicaments, hospitalisation, suivi psychosocial …). Lorsqu'un traitement médicamenteux est envisagé dans le cadre d'une prise en charge globale de l'alcoolodépendance, SELINCRO (nalméfène) demeure, en association à un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool, le médicament de première intention dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement. Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient.

Le choix de l'instauration de SELINCRO parmi les différentes aides médicamenteuses et non médicamenteuses repose sur une décision partagée entre le médecin et le patient après information loyale du patient sur les différentes options thérapeutiques qui existent et sur leurs caractéristiques, en particulier le profil de tolérance des médicaments et notamment les risques de dissociation ayant été rapportés dans les études cliniques avec SELINCRO.

Dans l'étude observationnelle française mise en place à la demande de la Commission suite à l'évaluation du 04 décembre 2013, il a été identifié un profil de patients inclus sur le niveau de risque de consommation d'alcool plus large que celui validé par l'AMM de SELINCRO (nalméfène). Par conséquent, la Commission rappelle que, dans un souci de bon usage, le traitement par SELINCRO (nalméfène) doit être réservé uniquement aux patients à risque élevé de consommation d'alcool (consommation d'alcool > 60 g/jour pour les hommes et > 40 g/jour pour les femmes selon les niveaux de risque de consommation d'alcool de l'OMS). De plus, les patients ne doivent pas présenter de symptômes physiques de sevrage ni nécessiter un sevrage immédiat, conformément à l'indication de l'AMM.

Motif de l'examen	**Réévaluation du SMR et des conditions de prescription à la demande de la Commission**
Indication concernée	**SELINCRO (nalméfène) est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Le traitement par SELINCRO (nalméfène) doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. SELINCRO (nalméfène) doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale.**
SMR	**Maintien du SMR MODÉRÉ**
ISP	**SELINCRO (nalméfène) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**La prise en charge de l'alcoolo-dépendance repose sur des moyens thérapeutiques pluridisciplinaires (psychothérapie, associations d'anciens buveurs, médicaments, hospitalisation, suivi psychosocial …). Lorsqu'un traitement médicamenteux est envisagé dans le cadre d'une prise en charge globale de l'alcoolodépendance, SELINCRO (nalméfène) demeure, en association à un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool, le médicament de première intention dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement. Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient. Le choix de l'instauration de SELINCRO parmi les différentes aides médicamenteuses et non médicamenteuses repose sur une décision partagée entre le médecin et le patient après information loyale du patient sur les différentes options thérapeutiques qui existent et sur leurs caractéristiques, en particulier le profil de tolérance des médicaments et notamment les risques de dissociation ayant été rapportés dans les études cliniques avec SELINCRO. Dans l'étude observationnelle française mise en place à la demande de la Commission suite à l'évaluation du 04 décembre 2013, il a été identifié un profil de patients inclus sur le niveau de risque de consommation d'alcool plus large que celui validé par l'AMM de SELINCRO (nalméfène). Par conséquent, la Commission rappelle que, dans un souci de bon usage, le traitement par SELINCRO (nalméfène) doit être réservé uniquement aux patients à risque élevé de consommation d'alcool (consommation d'alcool > 60 g/jour pour les hommes et > 40 g/jour pour les femmes selon les niveaux de risque de consommation d'alcool de l'OMS). De plus, les patients ne doivent pas présenter de symptômes physiques de sevrage ni nécessiter un sevrage immédiat, conformément à l'indication de l'AMM.**
Population cible	**280 000 patients**
Recommandations	**Pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence, dans son avis initial du 04 décembre 2013, une étude observationnelle de suivi en vie réelle (USE-PACT) a été mise en place par le laboratoire. L'analyse des résultats finaux de cette étude a mis en évidence une prescription en dehors de l'indication restreinte de l'AMM pour près de la moitié des patients évalués (49% ; n=126/256) pour lesquels la consommation d'alcool a été inférieure (≤ 60 g/jour pour les hommes et ≤ 40 g/jour pour les femmes) à celle retenue par l'AMM de SELINCRO (nalméfène) à l'inclusion. Face à ce constat d'utilisation en dehors du cadre de l'AMM, la Commission rappelle que, dans un souci de bon usage, le traitement par SELINCRO (nalméfène) doit être réservé uniquement aux patients à risque élevé de consommation d'alcool (consommation d'alcool > 60 g/jour pour les hommes**

	et > 40 g/jour pour les femmes selon les niveaux de risque de consommation d'alcool de l'OMS). De plus, les patients ne doivent pas présenter de symptômes physiques de sevrage ni nécessiter un sevrage immédiat, conformément à l'indication de l'AMM.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation, à la demande de la Commission, du service médical rendu (SMR) et des conditions de prescription de la spécialité **SELINCRO (nalméfène), comprimé pelliculé** dans l'indication suivante : « réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat, en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool ».
A l'occasion de cette réévaluation, le laboratoire revendique un SMR important et un intérêt de santé publique (ISP).

Pour rappel, dans son avis du 4 décembre 2013[1], la Commission de la Transparence avait octroyé un SMR modéré et un ISP dans l'indication de l'AMM et a considéré que SELINCRO (nalméfène), en association à une prise en charge psychosociale, apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une prise en charge psychosociale seule dans le traitement de l'alcoolodépendance.

La Commission avait également recommandé dans cet avis[1], un suivi en vie réelle des conditions d'utilisation de SELINCRO (nalméfène) et de son impact sur la morbidité afin de procéder à une réévaluation d'ici un an. Cette demande a été formulée compte-tenu de la difficile transposabilité des résultats des études cliniques en vie réelle en raison d'une part, de la faiblesse de la quantité d'effet de ce produit et des arrêts de traitement fréquemment observés (40%) dans les études, et d'autre part de la nécessité d'un accompagnement psychosocial qui ne sera pas réalisable en pratique de ville par les médecins généralistes.
Les résultats finaux de cette étude post-inscription (EPI) seront examinés dans cet avis.

SELINCRO (nalméfène) a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée le 25/02/2013 et fait l'objet d'un Plan de Gestion de Risque (PGR) européen et d'un PGR national. L'ANSM a décidé la mise en place d'un suivi de l'utilisation du médicament en France, afin d'obtenir des indicateurs de suivi sur l'accompagnement psychosocial, la consommation d'alcool initiale, la tolérance du médicament, la présence de comorbidités psychiatriques et les co-prescriptions de psychotropes (en particulier d'hypnotiques) et d'opioïdes. Une fiche d'information[2] a été établie par le laboratoire et destinée aux prescripteurs pour définir les modalités de traitement : critères d'entrée, de suivi avec réévaluation systématique à 6 mois et d'arrêt du traitement. Ces documents de bon usage sont disponibles sur le site de l'ANSM[3].

A noter que depuis l'inscription de SELINCRO sur les listes sécurité sociale et collectivités, deux spécialités à base de baclofène (BACLOCUR et BACLOFENE ZENTIVA) ont obtenu des AMM dans la réduction de la consommation d'alcool[4] mais en traitement de dernière intention après échec des autres alternatives médicamenteuses disponibles, ne se positionnant ainsi pas au même stade que SELINCRO (nalméfène) dans la stratégie thérapeutique.

Mécanisme d'action
L'administration aiguë d'éthanol stimule la libération de peptides opioïdes dans différentes régions cérébrales, notamment celles associées à la récompense. Ces opioïdes endogènes stimulent la libération de dopamine en présence d'alcool, par la voie dopaminergique dite mésocorticolimbique,

---

[1] HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 4 décembre 2013 pour SELINCRO. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12915_SELINCRO_PIC_INS_Avis3_CT12915.pdf
[2] Cette fiche d'information a été recommandée par la HAS dans son avis du 4 décembre 2013 et a été validée par la HAS et l'ANSM.
[3] ANSM. Nalméfène. Fiches d'information disponibles sur : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Nalmefene
[4] Les spécialités BACLOCUR (baclofène) et BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) ont obtenu des AMM nationales respectivement en octobre/décembre 2018 et en novembre 2020.

et participeraient aux effets renforçant de l'éthanol (c'est-à-dire consommation pour déclencher une sensation de plaisir).
Au contraire, l'exposition chronique à l'alcool entraîne une baisse de libération de substances opioïdes endogènes, ce que l'organisme perçoit comme un sevrage, poussant les sujets à recommencer à boire de l'alcool, par le biais de mécanismes de renforcement négatif, c'est-à-dire non pas pour déclencher une sensation de plaisir mais pour masquer un déplaisir[5].
Le nalméfène est un modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différente sur les récepteurs μ et δ d'une part et κ d'autre part. Des études in vitro ont démontré que le nalméfène est un ligand sélectif des récepteurs opioïdes avec une activité antagoniste sur les récepteurs μ et δ et une activité agoniste partielle sur le récepteur κ. Des études in vivo chez l'animal ont démontré que le nalméfène réduit la consommation d'alcool, probablement en modulant les fonctions mésocorticolimbiques.

02 INDICATION

« Selincro est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé (voir rubrique 5.1 du RCP), ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.

Le traitement par Selincro doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.

Selincro doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale (voir rubrique 4.2 du RCP) ».

03 POSOLOGIE

« […] Selincro doit être pris lorsque le patient en ressent le besoin : chaque jour où il perçoit le risque de boire de l'alcool, la prise de Selincro doit se faire de préférence 1 à 2 heures avant le moment où le patient anticipe une consommation d'alcool. Si le patient a commencé à boire de l'alcool avant la prise de Selincro, il devra prendre un comprimé dès que possible.

La dose maximale de Selincro est d'un comprimé par jour. Selincro peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2 du RCP).

Dans les études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 4 premières semaines. La réponse du patient au traitement et la nécessité de poursuivre un traitement pharmacologique, devront être évaluées régulièrement (par exemple mensuellement, voir rubrique 5.1. du RCP). Le médecin doit continuer d'évaluer la réduction de la consommation d'alcool, ainsi que les progrès du patient sur son fonctionnement global, l'observance au traitement et les effets indésirables potentiels. Les données des études cliniques contrôlées et randomisées de Selincro ont été étudiées sur une période de 6 à 12 mois. La prudence est conseillée lorsque Selincro est prescrit pour une période de plus d'un an ».

[5] Dossier : L'alcool un paradoxe. Du plaisir à la dépendance. Naassila M, Cerveau & Psycho 2008.

Epidémiologie et gravité de la maladie

L'alcoolo-dépendance est un enjeu majeur de santé publique en France avec une prévalence estimée à environ 1,5 millions à 2 millions de personnes dépendantes à l'alcool[6,7]. Il s'agit d'une pathologie chronique se caractérisant par une perte de contrôle de la consommation d'alcool, par l'apparition possible mais non systématique de signes de tolérance physique ou psychique vis-à-vis de l'alcool.
Elle peut induire à long terme des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central et des troubles psychiques. La consommation régulière et excessive d'alcool peut également avoir des répercussions négatives sur la vie sociale (désinsertion sociale, familiale et professionnelle) et entrainer une dégradation importante de la qualité de vie.
Une consommation d'alcool excessive, aiguë ou chronique, est également une cause fréquente de décès prématuré. L'alcool constitue notamment la deuxième cause de mortalité prématurée en France avec environ 41 000 décès imputables à l'alcool en 2015 majoritairement chez les hommes (30 000 décès chez les hommes contre 11 000 chez les femmes)**[8,9]**. Les principales causes de décès sont liées à la consommation chronique d'alcool et sont les cancers (n=16 000 décès ; 39%), les maladies cardio-vasculaires (n=9 900 ; 24%), les maladies digestives (n=6 800 décès dus à des cirrhoses ; 17%), les accidents et suicides (n=5 400 ; 13%) et autres maladies (> 3000 décès causés par des maladies mentales liées à l'alcool, troubles du comportement…)[8,10].

Seuils de consommation d'alcool à risque

La consommation excessive d'alcool peut être ponctuelle ou chronique. Actuellement, les repères de consommation problématique d'alcool diffèrent selon les organisations sanitaires publiques nationales ou internationales[11]. Les niveaux de risques définis par l'OMS[12] sont ceux sur lesquels s'appuient les recommandations actuelles de l'EMA pour le développement des médicaments dans le traitement de l'alcoolo-dépendance[13] . A noter que les seuils de consommation d'alcool à risque élevé définis par la HAS[14] et faisant l'objet de l'AMM de SELINCRO (nalméfène), sont alignés sur ceux de l'OMS (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Seuils de niveaux de consommations d'alcool à risque définis par l'OMS et la HAS*

	Homme		Femme	
	OMS	HAS	OMS	HAS
• Seuils de risque de consommation aigue d'alcool (sur un unique jour)				
Risque faible	≤ 40 g/j	≤ 30 g/j	≤ 20 g/j	
Risque moyen	41 – 60 g/j	31 – 60 g/j	21 – 40 g/j	
Risque élevé	**61 – 100 g/j**		**41 – 60 g/j**	
Risque très élevé	**> 100 g/j**		**> 60 g/j**	
• Seuils de risque de consommation chronique d'alcool				
Risque faible	≤ 40 g/j	≤ 30 g/j	≤ 20 g/j	
Risque moyen	41 – 60 g/j	31 – 60 g/j	21 – 40 g/j	
Risque élevé	**> 60 g/j**		**> 40 g/j**	

6 Vidal - Alcoolodépendance. Disponible sur : https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/alcool-dependance.html [consulté le 03/02/2021].
7 Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Addiction à l'alcool. Disponible sur : https://www.snfge.org/content/addiction-lalcool [consulté le 03/02/2021].
8 Santé Publique France– Alcool – Mai 2020. Site Internet https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/alcool/donnees/#tabs [accédé le 16/02/2021]
9 Inserm – Alcool et Santé. https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante [accédé le 16/02/2021].
10 RUEFF B. Maladies liées à la consommation d'alcool. *In : Traité de médecine.* Godeau P, Herson S, Piette JC. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 4e édition, 2004; 1 : 2658-71.
11 Belgherdi S., Mutatayi C. Palle C. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Les repères de consommation d'alcool : les standards mis en question. Septembre 2015.
12 OMS. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. WHO 2000
13 EMA. Guideline on the development of medicinal product for the treatment of alcohol dependence. Février 2010.
14 HAS. Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte - Rapport d'élaboration. Novembre 2014.

pour rappel, un verre standard (correspondant à une unité d'alcool) contient 10 grammes d'alcool pur.

◗ Prise en charge

Malgré le poids sanitaire et social que constituent les troubles liés à la consommation d'alcool, un faible nombre de patients est en recherche de traitement et moins de 10% bénéficient de soins spécialisés[9]. Cela peut s'expliquer en partie par le fait que l'objectif du traitement a été d'atteindre l'abstinence totale et à vie, décourageant un certain nombre de personnes à démarrer les soins.
Un enjeu majeur est actuellement de repérer les consommateurs à risque et de réduire leur consommation. L'objectif de réduction de la consommation proposé est plus facilement acceptable pour une partie des dépendants et des consommateurs excessifs ne souhaitant pas devenir abstinents dans un premier temps.
La prise en charge de l'alcoolo-dépendance est pluridisciplinaire et repose sur l'accompagnement psycho-social et des traitement médicamenteux.
A l'heure actuelle, six médicaments ont l'AMM dans le cadre de la prise en charge de l'alcoolo-dépendance :

- trois médicaments indiqués dans le maintien de l'abstinence après sevrage : AOTAL 333 mg et ses génériques (acamprosate), les génériques de REVIA 50 mg (naltrexone, REVIA n'étant plus commercialisé), et ESPERAL 500 mg (disulfirame) ;
- trois médicaments indiqués pour obtenir la réduction de la consommation d'alcool chez les patients à risque élevé :
  - SELINCRO (nalméfène) faisant l'objet de la présente réévaluation ;
  - deux spécialités à base de baclofène indiquées uniquement après échec des autres traitements médicamenteux disponibles,: BACLOCUR (baclofène) et BACLOFENE ZENTIVA (baclofène).

Compte tenu du poids sanitaire et social de l'alcoolo-dépendance avec un faible nombre de patients bénéficiant des soins spécialisés (moins de 10%)[9] et de l'arsenal thérapeutique limité, notamment dans la réduction de la consommation d'alcool, et avec une efficacité modeste, il persiste un besoin médical important dans la réduction de la consommation d'alcool y compris chez les patients à risque élevé.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les traitements actuellement indiqués dans la prise en charge de l'alcoolodépendance en France en sus de SELINCRO (nalméfène) sont les suivants :

- trois spécialités indiquées dans le maintien de l'abstinence après sevrage : AOTAL et ses génériques (acamprosate), les génériques de REVIA 50 mg (naltrexone, REVIA n'étant plus commercialisé) et ESPERAL (disulfirame)[15] ;
- deux spécialités indiquées dans la réduction de la consommation d'alcool comme la spécialité SELINCRO (nalméfène), mais étant réservé uniquement à un usage après échec des autres traitements médicamenteux disponibles : BACLOCUR (baclofène) et BACLOFENE ZENTIVA (baclofène).

Parmi les alternatives médicamenteuses indiquées dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants à risque élevé, les spécialités à base de baclofène (BACLOCUR et BACLOFENE ZENTIVA) sont uniquement réservées à un usage en dernière intention après échec des autres alternatives médicamenteuses, et ne se situent ainsi pas au même stade de la stratégie thérapeutique que SELINCRO (nalméfène). Elles ne sont ainsi pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents de SELINCRO (nalméfène).

[15] HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17 octobre 2018 concernant la réévaluation de : Aotal (acamprosate), REVIA (naltrexone) et ESPERAL (disulfirame) (SMR important)

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge des patients alcoolodépendants s'appuie également sur des interventions psychosociales.

Conclusion

Au total, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM aux Etats-Unis

SELINCRO (nalméfène) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni **Allemagne** **Pays-Bas** **Belgique** **Espagne**	Oui	Population de l'AMM
Italie	Non : dossier retiré. En cours de re-soumission	-

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	04/12/2013 (Inscription)
Indication	SELINCRO est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Le traitement par SELINCRO doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. SELINCRO doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale.
SMR (libellé)	Modéré (avec un intérêt de santé publique attendu faible)
Place dans la stratégie thérapeutique	SELINCRO constitue, en association à un suivi psychosocial, une option thérapeutique dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement.
ASMR (libellé)	Au vu des données disponibles, la commission considère que SELINCRO, en association à une prise en charge psychosociale, apporte une amélioration du

	service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une prise en charge psychosociale seule dans le traitement de l'alcoolodépendance.
Etudes demandées	La Commission recommande un suivi en vie réelle des conditions d'utilisation de ce produit, et de son impact sur la morbidité.

Date de l'avis (motif de la demande)	19/09/2018 (Inscription d'un complément de gamme : Remise à disposition de la présentation en plaquettes thermoformées standard de SELINCRO)
Indication	SELINCRO est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat. Le traitement par SELINCRO doit être prescrit en association avec un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool. SELINCRO doit être initié uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale.
SMR (libellé)	Modéré
Place dans la stratégie thérapeutique	SELINCRO constitue, en association à un suivi psychosocial, une option thérapeutique dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement.
ASMR (libellé)	Cette présentation est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite.
Etudes demandées	Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité SELINCRO (nalméfène) en 2013 avait principalement reposé sur 3 études de phase III :

- les études 12014A et 12023A, de schémas similaires ; il s'agissait d'études de supériorité, randomisées (ratio 1 :1), en double-aveugle ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nalméfène versus placebo à 24 semaines, tous deux en association à un suivi psychosocial, chez des patients alcoolodépendants.
- l'étude 12013A, étude de supériorité randomisée (3 :1) en double-aveugle ayant eu pour objectif de démontrer l'efficacité du nalméfène versus placebo à 24 semaines, tous deux en association à un suivi psychosocial, chez des patients alcoolodépendants et d'évaluer sa tolérance et sa sécurité d'emploi à 56 semaines.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 4 décembre 2013[1] sont rappelés ci-après (cf. « 8.1.1. Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission »).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la réévaluation de SELINCRO (nalméfène) sont :

- Données d'efficacité issues :

- d’une étude de phase III pour l’obtention de l’AMM au Japon (étude 339-14-001)[16,17].
  Cette étude menée au Japon n’a pas été retenue compte-tenu de la dose différente de celle de l’AMM de SELINCRO (nalméfène) utilisée et de la non-transposabilité à la population française ;
- de la littérature : une méta-analyse indirecte publiée par Soyka et al. (2016)[18] dont l’objectif était d’effectuer une évaluation indirecte de l’efficacité du nalméfène comparativement à la naltrexone chez les patients adultes alcoolodépendants.
  Ces deux traitements n’ayant pas la même indication AMM (la naltrexone est un traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants alors que le nalméfène est indiqué dans la réduction de la consommation d’alcool) et n’ayant pas la même place dans la stratégie thérapeutique, ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents. Par conséquent, cette méta-analyse ne sera pas retenue.

- Données issues d’études observationnelles qui ne sont pas retenues :
  - Une étude de phase IV (15892A)[19], multicentrique, non comparative non retenue compte-tenu de sa courte durée (16 semaines) ;
  - Une étude de phase IV (15871A)[20], exploratoire, multicentrique, non comparative. Cette étude réalisée en Allemagne n’a pas été retenue, compte-tenu du faible effectif (45 patients), de sa courte durée (16 à 17 semaines) et de son caractère exploratoire.
  - Une étude observationnelle 15993N[21], menée en Espagne, en ouvert. L’objectif principal était de décrire les schémas d’utilisation de SELINCRO (nalméfène) et son efficacité sur la consommation d’alcool dans le cadre de la pratique clinique habituelle en Espagne.
    Cette étude n’a pas été retenue compte-tenu du pourcentage élevé de patients ne correspondant pas à l’AMM de SELINCRO (62 % des patients inclus avaient une consommation à risque faible ou moyen[22]), et du nombre élevé des perdus de vue au cours du suivi (parmi les 110 patients initialement inclus dans l’étude, 67 % (n=74/110) étaient sous traitement à 1 mois, 26 % (n=29/110) à 6 mois et 16 % (n=18/110) à 1 an).

- Les résultats de l’étude post-inscription française 16117N (USE-PACT) ;
- Les données d’utilisation issues d’une étude (USE-AM) réalisée à partir des données de l’Assurance Maladie (EGB) dont l’objectif était de vérifier la représentativité des patients inclus dans l’étude post-inscription USE-PACT ;
- Les données de tolérance issues des études cliniques, de la post-authorisation safety study (PASS) (14910A), ainsi que du suivi international de pharmacovigilance (PSUR).

---

[16] Miyata H, Takahashi M, Murai Y, Tsuneyoshi K, Hayashi T, Meulien D, Sørensen P, Higuchi S. Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients With a High Drinking Risk: Randomized Controlled Trial. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 Nov;73(11):697-706. doi: 10.1111/pcn.12914.
[17] Higuchi et al., Long-term safety and efficacy of nalmefene in Japanese patients with alcohol dependence; Psychiatry Clin Neurosci. 2020 May 2. doi: 10.1111/pcn.13017. Online ahead of print.
[18] Soyka M et al. Comparing Nalmefene and Naltrexone in Alcohol Dependence: Are there any Differences? Results from an Indirect Meta-Analysis. Pharmacopsychiatry. 2016 Mar;49(2):66-75.
[19] Castera et al. Nalmefene, Given as Needed, in the Routine Treatment of Patients with Alcohol Dependence: An Interventional, Open-Label Study in Primary Care. Eur Addict Res 2018;24:293–303.
[20] Mueller et al Open-label Study with Nalmefene as Needed Use in Alcohol-Dependent Patients with Evidence of Elevated Liver Stiffness and/or Hepatic Steatosis. Alcohol Alcohol. 2020 Feb 7;55(1):63-70
[21] Barrio el al. Who Receives Nalmefene and How Does It Work in the RealWorld? A Single-Arm, Phase IV Study of Nalmefene in AlcoholDependent Outpatients: Baseline and 1-Month Results. DOI 10.1007/s40261-017-0590-4. Springer International Publishing AG 2017.
[22] Pour rappel, l’AMM de SELINCRO (nalméfène) inclut uniquement les patients ayant une dépendance à l’alcool avec une consommation d’alcool à risque élevé.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 4 décembre 2013[1])

Le nalméfène (1cp/jour au besoin), a été comparé au placebo dans trois études (études 12014A, 12023A et 12013A) pendant 6 mois dans les études 12014A et 12023A ; et 1 an dans l'étude 12013A. Tous les sujets bénéficiaient en plus d'un suivi psychosocial.

Les patients inclus étaient des adultes ayant une alcoolodépendance selon la classification DSM-IV et avaient divers niveaux de risque de consommation d'alcool (selon l'échelle Drinking Risk Level établie par l'OMS). Un total de 604 patients a été randomisé dans l'étude 12014A (306 dans le groupe nalméfène *versus* 298 dans le groupe placebo), 718 dans l'étude 12023A (358 *versus* 360) et 675 dans l'étude 12013A (509 *versus* 166). A l'inclusion, environ 80% des patients dans chacune des études avait un niveau de risque de consommation d'alcool « élevé ou très élevé » et environ 20% avait un niveau de risque « modéré ». La consommation moyenne d'alcool était d'environ 20 jours de forte consommation par mois (sur 28 jours par mois) et d'environ 85 à 90 g/jour.
Deux co-critères principaux de jugement de l'efficacité étaient définis :
- réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation (Heavy Drinking Days, HDD), entre l'inclusion et le mois 6.
- réduction de la consommation journalière d'alcool, en grammes (Total Alcohol Consumption, TAC), entre l'inclusion et le mois 6.

Population totale

L'analyse principale a été réalisée selon un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) sur la population FAS (full analysis set, en cas observés), définie par l'ensemble des patients randomisés, à l'exclusion de ceux n'ayant jamais pris le médicament à l'étude, avec une mesure d'efficacité post-inclusion sur les deux critères principaux au cours du 6ème mois de traitement. Cette analyse a montré que :
En termes de réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation entre la valeur de base et le 6ème mois :
- nalméfène a été supérieur au placebo dans deux études mais cette différence n'est pas cliniquement pertinente :
    - -11,2 *vs* -8,9 j/mois soit une différence de -2,3 j/mois, p=0,002 (étude 12014A)
    - -12,3 *vs* -10,6 j/mois soit une différence de -1,7 j/mois, p=0,012 (étude 12023A)
- nalméfène n'a pas été différent du placebo dans la troisième étude :
    - -9,8 *vs* -8,9 j/mois, NS (étude 12013A)

Le plan d'analyse statistique prévoyait une différence de 3 jours/mois.

En termes de réduction de la consommation journalière d'alcool (en g/jour) entre la valeur de base et le 6ème mois,
- nalméfène a été supérieur au placebo dans une étude :
    - -50,7 *vs* -39,7 g/j soit une différence de -11 g/j (étude 12014A) p<0,001. Cette différence est non cliniquement pertinente.
- nalméfène n'a pas été différent du placebo dans deux études :
    - -59,0 *vs* -54,1 g/j, NS (étude12023A)
    - -49,0 *vs* -45,6 g/j, NS (étude 12013A)

Le plan d'analyse statistique prévoyait une différence absolue de 12 g/j.

Population retenue par l'AMM : patients à risque élevé ou très élevé (analyse post-hoc)

Une analyse *post-hoc* a montré que l'effet du traitement était plus prononcé dans la sous-population de patients **ayant un niveau de « consommation à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation »** (consommation ≥ 60 g/jour chez l'homme et 40 g/jour chez la femme). Cette population définie *a posteriori* a donc constitué le rationnel pour l'attribution de l'AMM.

Les effectifs de population FAS avec consommation à risque élevé ou très élevé ont été les suivants pour chaque étude :
- Etude 12014A : 338 patients dont 171 dans le groupe nalméfène et 167 dans le groupe placebo
- Etude 12023A : 303 patients dont 148 dans le groupe nalméfène et 155 dans le groupe placebo
- Etude 12013A : 183 patients dont 141 dans le groupe nalméfène et 42 dans le groupe placebo.

Les caractéristiques de la population avec consommation « à risque élevé ou très élevé » étaient semblables à celles de la population totale :
L'âge moyen des patients a été de 44 à 53 ans selon les études. Entre 61 et 78% étaient des hommes. L'âge moyen au début des troubles était compris entre 32 et 38 ans et 26 à 41% d'entre eux avaient déjà été pris en charge pour leur alcoolodépendance.
Sur l'ensemble des 3 études, les patients buvaient en moyenne 10 à 11 verres par jour (soit 100 à 110 g/jour d'alcool) et avaient entre 19 et 23 jours de forte consommation par mois. Entre 40 et 60 % d'entre eux avaient des GGT élevées.
Dans cette sous-population (retenue par l'AMM) ayant un niveau de consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation, l'analyse post-hoc a montré que :
En termes de réduction du nombre mensuel de jours de forte consommation entre la valeur de base et le 6ème mois,
- nalméfène a été supérieur au placebo dans deux études (études 12014A et 12023A) :
  - -11,6 *vs* -8,0 j/mois soit une différence de -3,7 j/mois, p=0,001 (étude 12014 A)
  - -12,9 *vs* -10,2 j/mois, soit une différence de -2,7 j/mois p=0,025 (étude 12023A)
- nalméfène n'a pas été différent du placebo dans une étude :
  - -9,9 *vs* -7,2 j/mois, NS (étude 12013A)

En termes de réduction de la consommation journalière d'alcool (g/jour) entre la valeur de base et le 6ème mois,
- nalméfène a été supérieur au placebo dans les trois études :
  - -58,3 *vs* -40,0 g/j soit une différence de -18,3 g/j p<0,001, (étude 12014 A)
  - -70,4 *vs* -60,1g/j soit une différence de -10,3 g/j p=0,040 (étude 12023A)
  - -56,7 *vs* -41,4g/j soit une différence de -15,3 g/j p=0,031 (étude 12013A)

Globalement, le pourcentage d'interruption de traitement à 6 mois a été élevé, aussi bien dans la population totale (40%) que dans la sous-population avec « consommation à risque élevé ou très élevé » (42%). Le principal motif d'arrêt, dans cette sous-population, a été le retrait de consentement (nalméfène : 15 %, placebo : 13%) suivi de la survenue d'un événement indésirable (nalméfène : 14%, placebo : 5%). Le traitement par nalméfène a été pris en moyenne un jour sur deux au cours des études.

La portée des conclusions de ces études a été limitée par :
- l'absence d'analyse en ITT, de ces études de supériorité, ce d'autant que les analyses de sensibilité avec imputation des données manquantes comme « échec » (analyse proche d'une analyse ITT) n'ont pas mis en évidence de différence entre nalméfène et placebo sur les critères secondaires (Patients ayant abaissé leur niveau de risque de deux catégories ou plus sur l'échelle OMS, patients descendus au niveau de risque le plus faible sur l'échelle OMS, patients ayant réduit leur consommation d'au moins 70%).
- une transposabilité des résultats non assurée en vie réelle. En effet, les résultats de la sous population retenue par l'AMM sont issus d'une analyse *post hoc* portant non seulement sur les patients les plus sévères (sous-population de patients ayant un niveau de consommation à risque élevé ou très élevé), mais aussi parmi ceux-ci, sur les meilleurs observants, à savoir ceux pour lesquels une valeur a été enregistrée pour les deux critères principaux au 6ème mois (population FAS en cas observés).

Au total, la quantité d'effet observée avec le nalméfène (SELINCRO) dans ces études est faible dans la sous-population de patients ayant un niveau de « consommation à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation » (consommation ≥ 60 g/jour chez l'homme et ≥ 40 g/jour chez la femme), sous réserve d'un suivi psychosocial et d'une bonne observance du traitement.

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité à l'appui de cette réévaluation

Au total, aucune nouvelle donnée d'efficacité pertinente n'a été déposée par le laboratoire (cf. argumentaire en introduction de rubrique « 08. Analyse des données disponibles »).

08.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie issue des études comparatives n'a été fournie par le laboratoire. Des données de qualité de vie ont été recueillies dans l'étude post-inscription 16117N (USE-PACT) et sont résumées dans le chapitre 08.4.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 4 décembre 2013[1])

Le nalméfène a été comparé au placebo dans trois études (études 12014A, 12023A et 12013A) pendant 6 mois dans les études 12014A et 12023A et 1 an dans l'étude 12013A. Tous les patients bénéficiaient en plus d'un suivi psychosocial.

Le profil de tolérance a été évalué sur l'ensemble des patients des trois études randomisées à l'exclusion de ceux n'ayant jamais reçu le traitement. Dans le groupe nalméfène (n=1144 patients au total) par rapport au groupe placebo (n=797 patients au total) :

- 75 % vs 63 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) avec comme EI les plus fréquents (≥ 5%) : nausées, sensations vertigineuses, insomnies et céphalées. A noter que le délai médian de survenue de ces EI ainsi que la durée médiane ont été plus courts dans le groupe nalméfène que dans le groupe placebo. Dans le groupe nalméfène, ce délai était compris entre 0 et 7 jours après la première prise de traitement. Ces EI étaient transitoires. Au cours du deuxième mois de traitement et des mois suivants, l'incidence de ces EI a été plus faible qu'au cours du premier mois de traitement.
- 13% vs 6 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'un EI avec comme EI les plus fréquents dans le groupe nalméfène (≥ 1%) : nausées, sensations vertigineuses, céphalées et fatigue.

<u>Evénements indésirables graves et décès</u>
Sur l'ensemble des études, il y a eu 4 décès ; 2 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe nalméfène :

- 2 cas de suicides dans le groupe placebo,
- 1 lésion traumatique du cerveau post-accident de la voie publique (le patient était passager) dans le groupe nalméfène,
- 1 mort subite (patient de 61 ans) dans le groupe nalméfène, cause de la mort non établie. L'incidence des EI graves a été similaire dans les deux groupes (5% versus 4%). La plupart de ces événements a été jugée non liée au traitement par l'investigateur et ont été rarement à l'origine d'une interruption de traitement (1,7% versus 1,5%).

<u>Tolérance à long terme</u>
Le profil d'événements indésirables dans l'étude à 1 an 12013A a été semblable à celui observé dans les études à six mois (études 12014A et 12023A).

8.3.2 Nouvelles données issues des études cliniques

8.3.2.1 Etude post-autorisation (PASS) 14910A

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, non interventionnelle, internationale, multicentrique, menée en Europe (dont la France), chez des patients traités par SELINCRO (nalméfène). L'objectif

de cette étude était d'analyser les conditions d'utilisation de SELINCRO (nalméfène) et de suivre la survenue d'événements indésirables d'intérêt particulier, en pratique courante.
Cette étude a été réalisée afin de répondre aux exigences de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) après l'obtention de l'AMM pour suivre les risques importants identifiés dans le PGR ainsi que les informations manquantes.

L'analyse a été effectuée sur les données collectées entre le 28 aout 2014 (premier patient inclus) et le 23 juin 2017 (date d'analyse).
Un total de 1335 patients a été inclus dans l'analyse de tolérance. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables à celles des études de phase III.
Au 23 juin 2017, 16 événements indésirables (EI) d'intérêt particulier ont été rapportés chez 13 patients : état confusionnel (7 dont un EI grave), hallucinations (6), dissociation (6).
Les EI les plus fréquemment rapportés (> 1 %) ont été : nausées (4,0 %), vertiges (2,8 %), insomnie (1,8 %), vomissements (1,5 %) et céphalées (1,3 %).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté au cours de l'étude.

8.3.2.2 Etude 16117N (USE-PACT)
Les données de tolérance issues de cette étude sont présentées dans le chapitre relatif à l'étude post-inscription USE-PACT (cf. paragraphe 8.4.2.7).

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Lors de la précédente évaluation par la Commission en 2013[1], les risques suivants avaient été identifiés par le PGR :

Risques importants identifiés	- état confusionnel ; hallucinations, dissociation - utilisation concomitante avec les opiacés
Risques importants potentiels	Utilisation hors AMM (consommation à risque moyen ou faible, abus d'alcool sans dépendance)
Informations manquantes	- Populations particulières (femmes enceintes et allaitantes, enfants, personnes âgées) - Polymorphisme génétique - Groupes ethniques autres que caucasiens - Surdosage - Patients ayant des taux de transaminases (ALAT et ASAT) supérieurs à 3 fois la normale (patients exclus des essais cliniques) - Patients avec des antécédents de convulsions, dont convulsions liées à un sevrage alcoolique - Patients avec des comorbidités psychiatriques - Patients avec des comorbidités somatiques telles que rénales, hépatiques, cardiaques, neurologiques - Utilisation au long cours (> 1an) - Utilisation concomitante avec d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central (antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques).

Depuis, à l'issue de l'évaluation par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) du rapport des études PASS 14910A et 15649A, l'ensemble des risques importants identifiés, risques importants potentiels et informations manquantes ont été supprimées du PGR.
Sur décision du PRAC, les informations manquantes « utilisation chez la femme enceinte et allaitante, utilisation chez le sujet âgé et utilisation chez les patients avec comorbidité psychiatrique significative » restent incluses comme 'safety concern' dans les PSURs et continuent à être monitorées.

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 25 février 2013 au 24 février 2020.
L'exposition totale au nalméfène a été de 4 597 patients dans les essais cliniques et 606,369 patients au cours de la commercialisation correspondant à 149 516 patient-années.
Plusieurs signaux ont été détectés dans les PSURs et ont fait l'objet d'une modification de RCP (cf. paragraphe 8.3.5 *« données issues du RCP »).*

8.3.5 Données issues du RCP

Plusieurs signaux ont été analysés dans les PSURs et ont fait l'objet d'une modification de RCP :

- la méthadone et la buprénorphine ont été ajoutées comme exemples d'opioïdes contre-indiqués dans la section 4.3 du RCP.
- l'utilisation concomitante d'opioïdes est contre-indiquée et est mentionnée dans les rubriques 4.3, 4.4 et 4.5 du RCP ; ces contre-indications ont été ajoutées suites à des cas de syndrome de sevrage rapportés lors d'utilisation concomitante de SELINCRO (nalméfène) et buprénorphine ou méthadone (nécessitant parfois une hospitalisation), lors du suivi de pharmacovigilance national [23].
- l'ajout d'une mise en garde sur le risque suicidaire dans la population cible (section 4.4 du RCP).
- l'ajout d'événements indésirables à la rubrique 4.8 du RCP : diarrhée, priapisme, angioœdème, urticaire, prurit, rash et érythème.
- mise à jour de la rubrique 4.7 du RCP concernant l'effet du nalméfène sur la capacité à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

08.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

En réponse à la demande de la Commission dans son avis du 4 décembre 2013[1], le laboratoire a fourni les résultats finaux de l'étude post-inscription 16117N (USE-PACT) afin de disposer d'un suivi en vie réelle des conditions d'utilisation de SELINCRO (nalméfène) et de son impact sur la morbidité.

8.4.1 Méthode

Référence	Etude 16117N (USE-PACT)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02492581
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'évolution à un an de la consommation d'alcool chez des patients débutant un traitement par SELINCRO (nalméfène) en pratique courante.
Objectifs secondaires	- décrire les caractéristiques des prescripteurs, - décrire les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques initiales des patients lors du début de traitement, - décrire les modalités de suivi, notamment psychosocial, en début de traitement et durant le suivi, - décrire les modalités de traitement par SELINCRO (nalméfène), notamment de prise durant la période d'étude, - décrire la fréquence des effets indésirables durant le traitement par Selincro (nalméfène).
Type de l'étude	Etude non-interventionnelle, multicentrique, en ouvert, non comparative.
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre le 23 février 2016 et le 31 décembre 2016. Suivi pendant 12 mois.

[23] ANSM – Vigilances. Bulletin de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé – numéro 67. octobre 2015. disponible sur : https://ansm.sante.fr/content/download/81901/1035675/version/2/file/ANSM_Bulletin-des-vigilances-67_Octobre-2015.pdf

Principaux critères d'inclusion	- âge > 18 ans - instauration d'un traitement par SELINCRO (nalméfène) - non inclus dans une autre étude susceptible de modifier la prise en charge, - non placés sous tutelle.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	1000 patients devaient être inclus : Dans l'étude 12013 A (phase 3), à un an de suivi, la baisse moyenne du TAC était de 71 g/j avec une déviation standard de 45 g/j, soit 63 % en termes de variation relative. Afin d'obtenir une précision de ± 5 % de la variation relative de consommation d'alcool en g/j à un an, avec une déviation standard de 63 % et un intervalle de confiance à 95 %, le nombre de sujets nécessaires est de 600 sujets. Dans la mesure où le risque de perdus de vue est important dans la prise en charge de cette pathologie (environ 40 % à un an dans l'étude 12013A), le nombre de sujets nécessaires est fixé à 1 000 patients.
Schéma de l'étude	Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon aléatoire de médecins généralistes, psychiatres et médecins exerçant au sein de structures spécialisées (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie en ambulatoire (CSAPA) et consultations hospitalières). Chaque médecin participant devait, sur une période de 4 mois : - Inclure dans la cohorte tous les patients pour lesquels il était débuté un traitement par SELINCRO (nalméfène) et répondant aux critères d'éligibilité, avec un maximum de 6 patients par médecin. - Recenser dans un registre de non-inclusion les patients pour lesquels un traitement par SELINCRO (nalméfène) était débuté et non inclus dans la cohorte. Les patients inclus étaient suivis de façon habituelle par le médecin, avec des évaluations cliniques à 1 mois ± 8 jours (M1), 3 mois ± 15 jours (M3), 6 mois ± 30 jours(M6), 9 mois ± 30 jours (M9) et 12 mois ± 30 jours (M12) réalisées lors de consultations normales de suivi tel que préconisé dans le RCP de SELINCRO (nalméfène). Le recueil de données a été effectué via des questionnaires papier standardisés complétés par les médecins et les patients. Les patients déclarés perdus de vue par les médecins durant le suivi faisaient l'objet d'un questionnaire de dernières nouvelles avec contact téléphonique du patient par le centre coordinateur et à défaut de son médecin traitant. Pour les patients qui n'avaient pas pu être contactés, une recherche du statut vital était effectuée suivant la procédure centralisée INSEE/INSERM définie par décret. L'étude a été supervisée par un comité scientifique indépendant, composé d'experts dans la pathologie et en santé publique.
Traitement étudié	SELINCRO (nalméfène) 18 mg, comprimé pelliculé
Critère de jugement principal	Evolution de la consommation totale d'alcool (TAC), en grammes/jour entre l'inclusion et la fin du suivi à un an.
Critères de jugement secondaires	- Evolution relative et absolue de la TAC à M1, M3, M6, M9 et M12 par rapport à J0, - Evolution relative et absolue des jours de forte consommation d'alcool (HDD) à M1, M3, M6, M9 et M12 par rapport à J0, - Réduction de la TAC d'au moins 70% à M1, M3, M6, M9 et M12 par rapport à J0, - Evolution du niveau de risque de consommation d'alcool selon l'OMS à M1, M3, M6, M9 et M12 par rapport à J0.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse descriptive de l'évolution de la consommation d'alcool (critère principal et critères secondaires) : - Analyse principale chez les patients suivis à un an avec un TAC renseigné ; - Analyse de sensibilité chez les patients suivis à un an avec un TAC à l'inclusion > 60 g/j pour les hommes et > 40 g/j pour les femmes (correspondant à un niveau de consommation d'alcool à risque élevé) et un TAC renseigné à 12 mois (les

	patients avec un TAC faible à l'inclusion ont été exclus car ils ont été considérés comme « hors indication pour la prescription du SELINCRO (nalméfène) » ; - Analyses de sensibilité aux différentes visites de suivi

8.4.2 Résultats

8.4.2.1 Médecins participants

Sur les 435 médecins attendus pour participer à l'étude, un total de 180 a participé à cette étude parmi lesquels 54 (30 %) médecins généralistes, 24 (13 %) psychiatres et 102 (57 %) médecins exerçant dans une structure spécialisée (médecins généralistes (32 %), psychiatres (47 %), addictologue (28,4 %)).
La moitié d'entre eux exerçait en milieu libéral (50,5 %).

8.4.2.2 Population d'étude

Entre le 23 février et le 31 décembre 2016, 700 patients ont été inclus sur les 1 000 patients attendus, soit 70 % de l'objectif prévu au protocole (difficulté de recrutement des médecins et difficulté d'inclusion des patients).
Parmi les 700 patients inclus, le questionnaire médical renseigné avec la consommation d'alcool (Total Alcohol Consumption, TAC) à l'inclusion et à 12 mois n'était disponible que pour seulement 256 patients (36,6 %)[24] (soit 42,7 % de l'objectif du protocole de 600 patients suivis à 12 mois) et environ la moitié des patients inclus étaient perdus de vue (54 %) (cf. Figure 1).
Parmi les 256 patients suivis à 12 mois, seulement 130 patients (50,8 %) présentaient un TAC élevé ou très élevé à l'inclusion, ce qui correspond à l'indication de l'AMM de SELINCRO (nalméfène).
L'analyse principale a été effectuée chez l'ensemble des patients éligibles pour l'analyse à 12 mois (n=256), indépendamment de leur niveau de risque de consommation d'alcool.
Une analyse de sensibilité a été effectuée chez les patients à risque élevé ou très élevé et éligible à l'analyse à 12 mois (n=130).

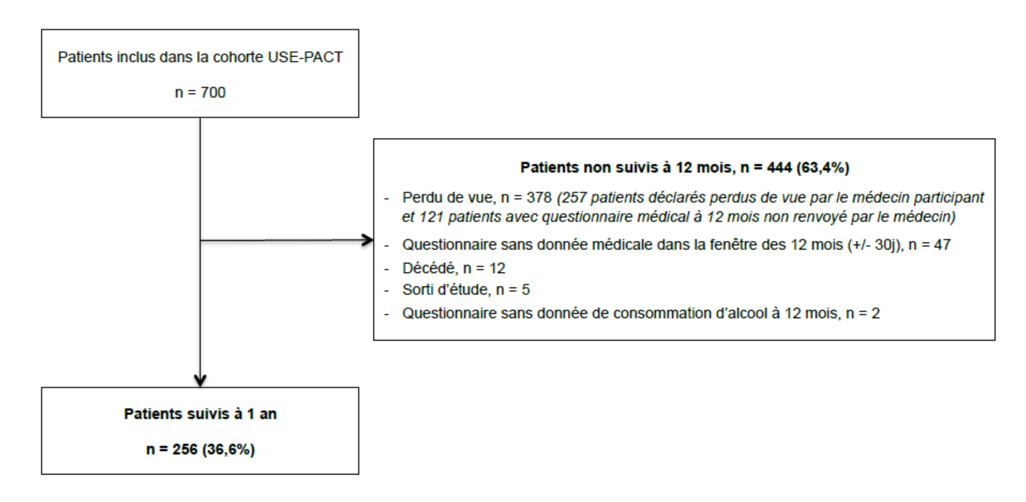


Figure 1 : Effectifs des patients inclus

8.4.2.3 Caractéristiques générales des patients à l'inclusion

Parmi les 256 patients suivis à 12 mois, la majorité (65,2 %) étaient des hommes. L'âge moyen à l'inclusion était de 48,9 (± 10,9) ans.
Les caractéristiques des patients éligibles pour l'analyse à 12 mois ayant une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé (n=130) étaient similaires aux caractéristiques des patients de l'analyse principale (n=256) et de l'ensemble des patients inclus (n =700) (cf. Tableau 2).

[24] Patients éligibles pour l'analyse à 12 mois : questionnaire médical à 12 mois (+/- 30 jours) renvoyé, avec la consommation d'alcool (Total Alcohol Consumption, TAC) renseignée à l'inclusion et à 12 mois.

Antécédents et prise en charge antérieure

La grande majorité des patients (84,4 %) avaient, par le passé, tenté de réduire ou arrêter leur consommation d'alcool : tentative de réduction seule pour un patient sur cinq (21,5 %), tentative d'abstinence seule pour près d'un tiers des patients (32,4%) et tentative à la fois d'abstinence et de réduction pour un autre tiers (30,5 %).
Moins de la moitié des patients (43,8 %) avaient, par le passé, été pris en charge dans des structures spécialisées, un patient sur trois (32,1 %) avait déjà été en consultations hospitalières et un patient sur cinq (17,6 %) en centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA).
La moitié des patients (51,2 %) avait déjà reçu un traitement spécifique pour la prise en charge de l'alcoolisme avant l'inclusion :

- un tiers des patients (33,2 %) avait été traité par AOTAL (acamprosate) ;
- un patient sur cinq (18,4 %) par baclofène ;
- un patient sur dix par REVIA (naltrexone) ou par ESPERAL (disulfirame) (14,5 % et 10,5 %, respectivement) (cf. Tableau 2).

Parmi les 256 patients suivis à 12 mois, environ deux tiers des patients (63,3 %) présentaient au moins une comorbidité psychiatrique à l'inclusion : un trouble dépressif pour près de deux patients sur cinq (37,9 %) et une anxiété pour plus d'un patient sur cinq (21,1 %).

Traitements associés

A l'issue de la consultation d'inclusion, parmi les 256 patients suivis à 12 mois, des médicaments utilisés dans les troubles addictifs (dont l'alcoolodépendance) étaient en cours ou co-prescrits chez 8 patients (3,1 %), notamment l'acamprosate retrouvé chez quatre patients et le baclofène chez deux patients. Ces co-prescriptions de médicaments utilisés dans le sevrage ou la réduction de la consommation d'alcool augmentaient progressivement au cours du suivi (à 12 mois de suivi : baclofène (15 patients), acamprosate (6 patients), naltrexone (5 patients)).

Tableau 2: Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Population totale N=700	Population suivie à un an N = 256	Population suivie à un an avec risque de consommation élevé à l'inclusion (sous-population correspondant à l'indication de l'AMM) N=130
Caractéristiques démographiques			
Sexe, n (%)			
Masculin	471 (67,3)	167 (65,2)	83 (63,8)
Féminin	229 (32,7)	89 (34,8)	47 (36,2)
Age (en années)			
Médiane	48,0	48,0	48,0
[Min - Max]	[19,0 - 83,0]	[20,0 - 83,0]	[20,0 ; 75,0]
Caractéristiques médicales			
Antécédent de tentative d'abstinence ou de réduction de consommation d'alcool, n (%)			
Non renseigné	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)
Abstinence seule	221 (31,6)	83 (32,4)	53 (40,8)
Réduction seule	169 (24,1)	55 (21,5)	26 (20,0)
Abstinence et réduction	215 (30,7)	78 (30,5)	33 (25,4)
Non	94 (13,4)	40 (15,6)	18 (13,8)
Traitements antérieurs			
Au moins un traitement antérieur par un médicament spécifique, n (%)			
Non	338 (48,3)	125 (48,8)	57 (43,8)
Oui	362 (51,7)	131 (51,2)	73 (56,2)
Type de médicament spécifique (plusieurs réponses possibles), n (%)			
Non renseigné	2 (0,3)	0 (0)	0 (0)
AOTAL (acamprosate)	242 (34,6)	85 (33,2)	50 (38,5)
Baclofène	134 (19,1)	47 (18,4)	28 (21,5)
ESPERAL(disulfirame)	59 (8,4)	27 (10,5)	12 (9,2)
REVIA (naltrexone)	111 (15,9)	37 (14,5)	19 (14,6)

8.4.2.4 Efficacité

Les résultats de l'analyse principale sont présentés pour la population des 256 patients suivis à 12 mois. Les données de consommation d'alcool sont présentées indépendamment de la prise de SELINCRO (nalméfène) au cours du suivi.

- **Critère de jugement principal : Evolution de la consommation totale d'alcool (TAC), en grammes/jour entre l'inclusion et la fin du suivi à un an**

A l'inclusion

La consommation d'alcool (TAC) a été calculée selon le nombre de verres consommés[25] au cours des 7 jours précédant la consultation d'inclusion.

Pour les 256 patients suivis à 12 mois, la valeur médiane du TAC à l'inclusion était de 52,7 g/jour (min-max : [0,0 ; 347,1]) et la moyenne était de 64,9 g/j (± 55,8).

La consommation d'alcool des 256 patients était semblable à celle de la population totale incluse (n=700) (cf. Tableau 3).

A 12 mois de suivi

Pour les 256 patients suivis à 12 mois, la valeur médiane du TAC à 12 mois de suivi était de 8,6 g/jour (min-max : [0,0 ; 240,0]) et la moyenne de 23,3 g/j (± 35,2) soit une réduction moyenne de 41,5 g/j par rapport à l'inclusion. La valeur du TAC était égale à 0 g/j pour 91 patients (35,5 %) (cf. Tableau 3 et Figure 2).

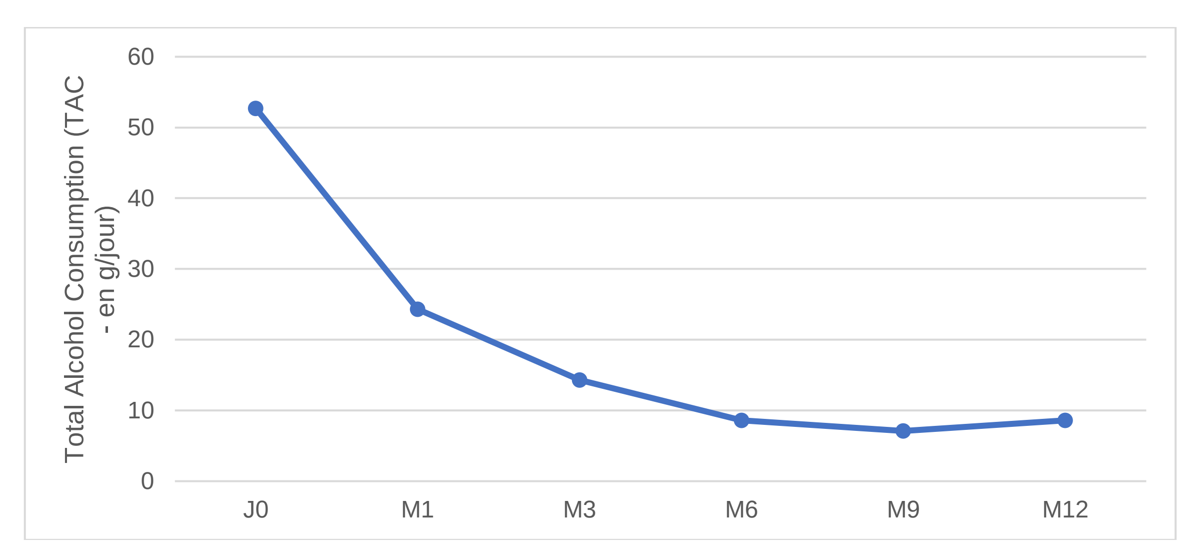


Figure 2 : Evolution de la médiane de consommation totale d'alcool entre l'inclusion et 12 mois de suivi (N=256)

- **Principaux critères de jugement secondaires**

Evolution de la variation absolue et relative de la consommation d'alcool aux cours des différentes visites de suivi (M1, M3, M6, M9 et M12)

La variation absolue du TAC était en médiane de - 30 g/j et en moyenne de - 41,5 g/j (± 57,4) par rapport à l'inclusion, chez les patients suivis à un an. (cf. Tableau 3).

La variation relative du TAC était en moyenne de - 37,7 % par rapport à J0, chez les patients suivis à un an.

Evolution du niveau de risque de consommation d'alcool selon l'OMS aux cours des différentes visites de suivi (M1, M3, M6, M9 et M12)

A l'inclusion, environ la moitié des patients (50,7 %) présentait un risque élevé[26] ou très élevé[27] de consommation d'alcool selon la classification de l'OMS et respectivement 19,5 % et 21,1 % des

[25] A noter : un verre standard correspond à 10 g d'alcool.
[26] Risque élevé selon la classification de l'OMS : TAC [41-60] g/j pour les femmes et [61-100] g/j pour les hommes.
[27] Risque très élevé selon la classification de l'OMS : TAC > 60 g/j pour les femmes et >100 g/j pour les hommes.

patients présentaient un risque moyen et un risque faible. A noter que 8,6 % des patients (22 patients) étaient non consommant.

Au cours du suivi, une diminution du niveau de risque de consommation d'alcool, tel que défini par l'OMS, a été observée jusqu'à 6 mois de suivi puis est resté stable jusqu'à 12 mois. La proportion de patients présentant un risque « élevé / très élevé » diminuait au cours du suivi allant de 50,7 % des patients à l'inclusion à 14,9 % des patients à 12 mois de suivi (cf. Figure 3 et Tableau 3).

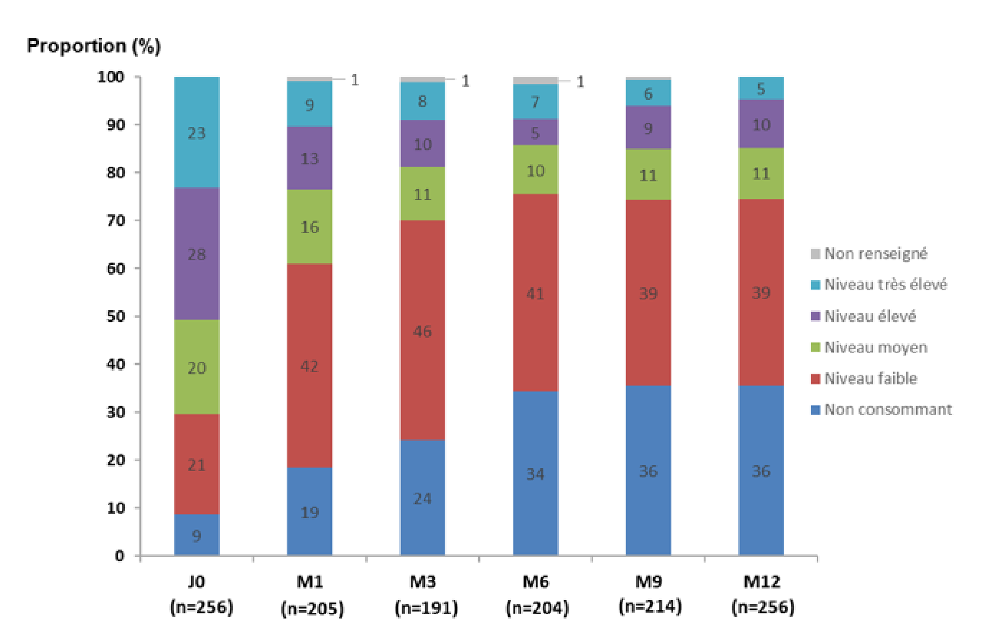
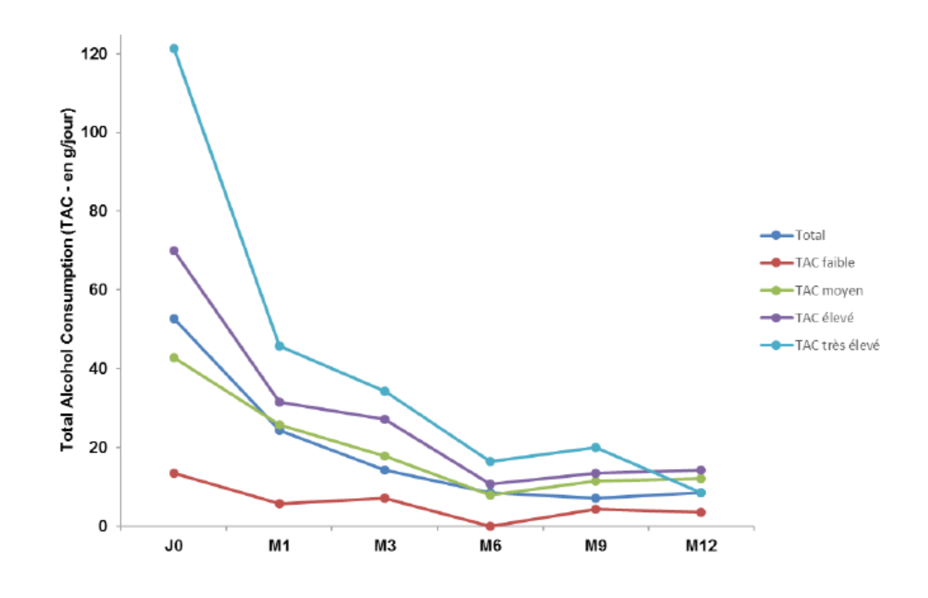


Figure 3 : Evolution du niveau de risque de consommation d'alcool (selon l'OMS) au cours du suivi

Une analyse de sensibilité a été réalisée chez les 130 patients suivis à 12 mois ayant un risque de consommation « élevé ou très élevé » à l'inclusion soit dans le sous-groupe correspondant à l'indication de l'AMM de SELINCRO (nalméfène). Les principaux résultats de cette analyse sont présentés ci-dessous dans le Tableau 3. Les résultats de cette analyse de sensibilité suggèrent que la réduction de la consommation à 12 mois est plus marquée chez les patients ayant un niveau de risque de consommation d'alcool « élevé ou très élevé » à l'inclusion (réduction moyenne de la TAC de -71,0 g/j *versus* -41,5 g/j dans la population suivie à 12 mois tous risques confondus) (cf. Figure 4).



	J0*	M1*	M3*	M6*	M9*	M12*
Nombre de patients						
Total, n=256	256	203	189	201	213	256
TAC faible, n=76	76	58	57	59	63	76
TAC moyen, n=50	50	42	38	42	47	50
TAC élevé, n=71	71	59	51	52	54	71
TAC très élevé, n=59	59	44	43	48	49	59

*effectifs avec valeur du TAC renseignée

Figure 4 : Evolution du TAC médian entre l'inclusion et 12 mois, selon la valeur du TAC à l'inclusion

Tableau 3 : Evolution de la consommation d'alcool entre l'inclusion et 12 mois de suivi

Caractéristiques de la consommation d'alcool	Inclusion			Suivi à 12 mois	
	Population totale N=700	**Population suivie à 1 an** N = 256	**Population suivie à 1 an à « risque élevé ou très élevé » à l'inclusion*** N=130	**Population suivie à 1 an** N = 256	**Population suivie à 1 an à « risque élevé ou très élevé » à l'inclusion** (sous-population correspondant à l'indication de l'AMM) **N=130**
Consommation totale d'alcool, TAC (en g/jour)					
Effectif (manquants)	696 (4)	256 (0)	130 (0)	256 (0)	130 (0)
Moyenne (± écart-type)	66,0 (57,9)	64,9 (55,8)	101,7 (55,0)	23,3 (35,2)	30,7 (43,6)
Médiane	54,3	52,7	88,6	8,6	13,6
[p25% - p75%]	[27,1 ; 85,7]	[28,6 ; 89,3]	[64,3 ; 117,1]	[0,0 ; 31,4]	[0,0 ; 44,3]
[Min - Max]	[0,0 ; 390,0]	[0,0 ; 347,1]	[41,4 ; 347,1]	[0,0 ; 240,0]	[0,0 ; 240,0]
[IC 95%]	[61,7 ; 70,3]	[58,0 ; 71,7]		[19,0 ; 27,6]	[23,2 ; 38,3]
Evolution absolue du TAC par rapport à J0 (en g/jour)					
Effectif (manquants)				256 (0)	130 (0)
Moyenne (± e-t)				-41,5 (57,4)	-71,0 (64,0)
Médiane				-30,0	-61,4
[p25% - p75%]				[-61,4 ; -5,7]	[-100,0 ; -35,7]
[Min - Max]				[-347,1 ; 91,4]	[-347,1 ; 91,4]
[IC 95%]				[-48,6 ; -34,5]	[-82,1 ; -59,9]

Evolution relative du TAC par rapport à J0 (en %)					
Effectif (manquants)				256 (0)	130 (0)
Moyenne (± e-t)				37,7 (692,4)	-67,4 (42,1)
Médiane				-74,5	-80,5
[p25% - p75%]				[-100,0 ; -16,5]	[-100,0 ; -49,0]
[Min - Max]				[-100,0 ; 7757,1]	[-100,0 ; 118,5]
[IC 95%]				[-47,5 ; 122,9]	[-74,7 ; -60,1]
Niveau de risque de consommation d'alcool selon l'OMS, n (%)					
Non renseigné	4 (0,6)	0	0	0	0 (0,0)
Non consommant	58 (8,3)	22 (8,6)	0 (0,0)	91 (35,5)	43 (33,1)
Bas	157 (22,4)	54 (21,1)	0 (0,0)	100 (39,1)	44 (33,8)
Moyen	124 (17,7)	50 (19,5)	0 (0,0)	27 (10,5)	13 (10,0)
Elevé	174 (24,9)	71 (27,7)	71 (54,6)	26 (10,2)	19 (14,6)
Très élevé	183 (26,1)	59 (23,0)	59 (45,4)	12 (4,7)	11 (8,5)

<u>Nombre de jours de forte consommation</u>

Le nombre de jours de forte consommation (HDD) correspond à une consommation ≥ 6 verres/jour pour les hommes et ≥ 4 verres/jour pour les femmes, au cours des 28 jours précédant la consultation.

A l'inclusion

Pour les 256 patients suivis à 12 mois, le HDD moyen était de 16,2 jours sur 28 jours (± 10,5). Environ un tiers des patients (89 patients, 34,8 %) consommait de façon excessive quasi quotidiennement (HDD ≥ 25 jours/28 jours) (cf. Figure 5 et Tableau 4).
Le nombre de jours de forte consommation des 256 patients était semblable à celui de la population totale incluse (n=700) (cf. Tableau 4).

A 12 mois de suivi

Pour les 256 patients suivis à 12 mois, la valeur médiane du HDD à 12 mois de suivi était de 0 jour/28 j (min-max : [0,0 ; 28,0]) et la moyenne était de 5,4 j/28j (± 9,2).
La variation absolue du HDD par rapport à l'inclusion était en <u>moyenne de – 10,7 j/28j</u> (± 11,7). La variation relative du HDD était en moyenne de <u>– 36,7 % par rapport à J0</u> (cf. Tableau 4).
Le nombre de jours de forte consommation d'alcool par mois était égal à 0 j/28 j pour environ la moitié des patients (56,3 %) (cf. Figure 5).

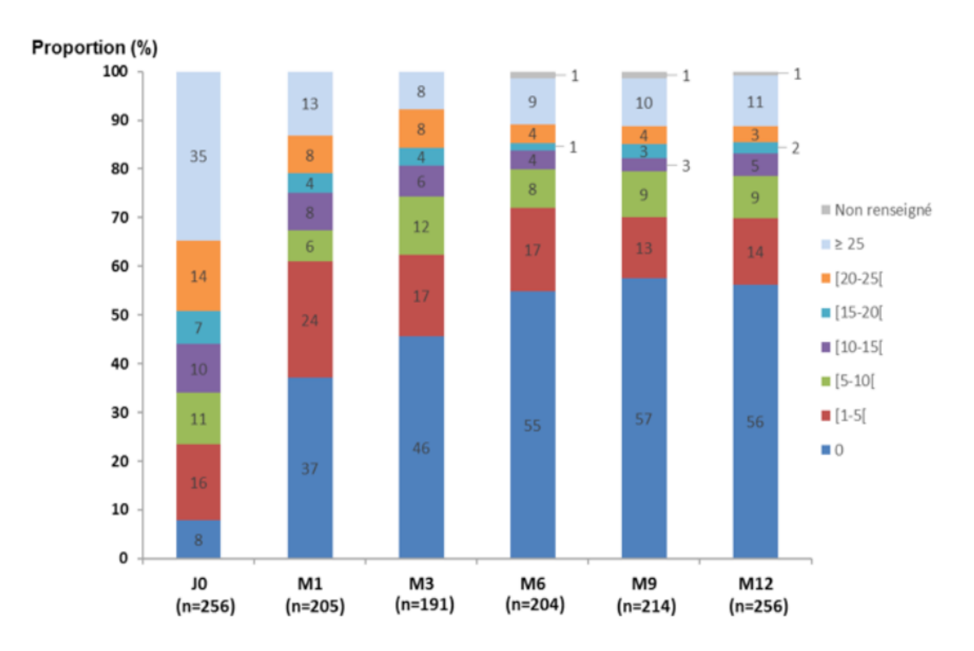
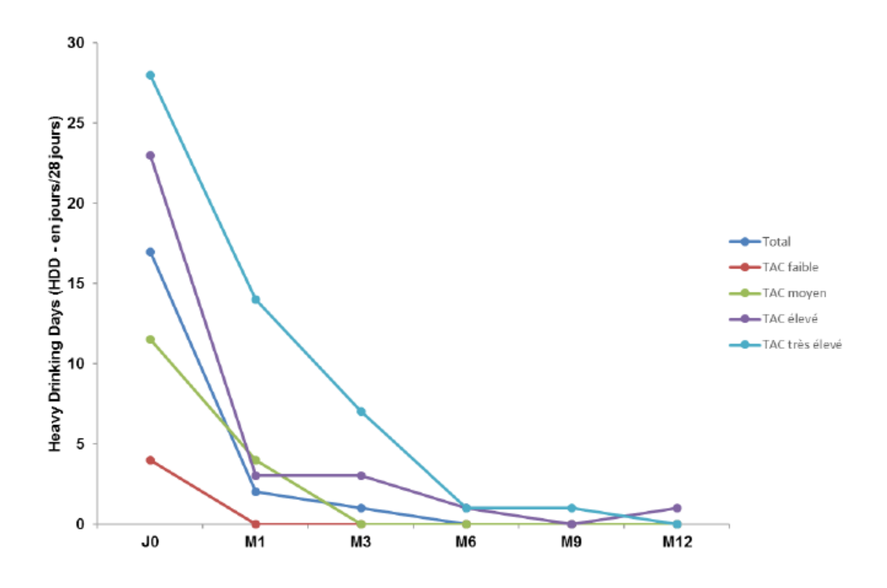


Figure 5 : Evolution du HDD (nombre de jours/28 jours) au cours du suivi chez les patients suivis à un an

Une analyse de sensibilité a été réalisée dans le sous-groupe des patients suivis à 12 mois ayant un risque de consommation « élevé ou très élevé » à l'inclusion (qui correspond à l'indication de l'AMM de SELINCRO (nalméfène)). Les principaux résultats de cette analyse sont présentés ci-dessous dans le Tableau 4. Les résultats de cette analyse de sensibilité suggèrent que la réduction du nombre de jours de consommation d'alcool à 12 mois est plus marquée chez les patients ayant un niveau de risque de consommation d'alcool « élevé ou très élevé » à l'inclusion (réduction moyenne de HDD de -15,8 j/mois *versus* -10,7 j/mois dans la population suivie à 12 mois tous risques confondus) (cf. Figure 6).



	J0*	M1*	M3*	M6*	M9*	M12*
Nombre de patients						
Total, n=256	256	205	191	201	211	254
TAC faible, n=76	76	59	57	59	62	76
TAC moyen, n=50	50	42	39	42	47	50
TAC élevé, n=71	71	59	52	52	54	69
TAC très élevé, n=59	59	45	43	48	48	59

*effectifs avec valeur du HDD renseignée

Figure 6 : Evolution du HDD médian entre l'inclusion et 12 mois, selon la valeur du TAC à l'inclusion

Tableau 4 : Evolution du nombre de jours de consommation d'alcool entre l'inclusion et 12 mois de suivi

Caractéristiques de la consommation d'alcool	Inclusion			Suivi à 12 mois	
	Population totale N=700	Population suivie à 1 an N = 256	Population suivie à 1 an à « risque élevé ou très élevé » à l'inclusion* N=130	N= 256	Population suivie à 1 an à « risque élevé ou très élevé » à l'inclusion* N=130
Nombre de jours de forte consommation d'alcool (HDD) (en jours/28 jours)					
Effectif (manquants)	695 (5)	256 (0)	130 (0)	254 (2)	128 (2)
Moyenne (± écart-type)	16,1 (10,2)	16,2 (10,5)	23,5 (6,5)	5,4 (9,2)	7,7 (10,6)
Médiane	18,0	17,0	28,0	0,0	1,0
[p25% - p75%]	[6,0 ; 28,0]	[6,0 ; 28,0]	[20,0 ; 28,0]	[0,0 ; 7,0]	[0,0 ; 14,0]
[Min - Max]	[0,0 ; 28,0]	[0,0 ; 28,0]	[4,0 ; 28,0]	[0,0 ; 28,0]	[0,0 ; 28,0]
[IC 95%]	[15,4 ; 16,9]	[14,9 ; 17,5]		[4,3 ; 6,5]	[5,8 ; 9,5]
Evolution absolue du HDD par rapport à J0 (en jours/28 jours)					
Effectif (manquants)				254 (2)	128 (2)

Moyenne (± e-t)				-10,7 (11,7)	-15,8 (11,3)
Médiane				-8,5	-18,5
[p25% - p75%]				[-20,0 ; -1,0]	[-28,0 ; -6,0]
[Min - Max]				[-28,0 ; 28,0]	[-28,0 ; 22,0]
[IC 95%]				[-12,1 ; -9,2]	[-17,7 ; -13,8]
Evolution relative du HDD par rapport à J0 (%)					
Effectif (manquants)				254 (2)	128 (2)
Moyenne (± e-t)				-36,7 (254,3)	-64,7 (68,6)
Médiane				-100,0	-96,0
[p25% - p75%]				[-100,0 ; -14,3]	[-100,0 ; -37,5]
[Min - Max]				[-100,0 ; 2700,0]	[-100,0 ; 550,0]
[IC 95%]				[-68,1 ; -5,3]	[-76,7 ; -52,7]

*Population de l'AMM

8.4.2.5 Conditions d'utilisation du SELINCRO (nalméfène)

Les patients inclus dans USE-PACT prenaient en médiane 1 comprimé/jour (min-max : [0 ; 28] à 1 mois et [0 ; 56] à 6 mois) de SELINCRO (nalméfène) (correpondant à la posologie maximale validée par l'AMM) les 6 premiers mois puis diminuaient leur prise avec une médiane de 15 comprimés/mois (min-max : [0 ; 28]) à 9 mois puis 0 comprimé/mois (min -max : [0 ; 42]) à 12 mois.
Le nombre moyen de jours de consommation d'alcool sans prise de SELINCRO (nalméfène) était de 6,4 (± 10,2) jours/mois à un an de suivi.

La durée moyenne de prise de SELINCRO (nalméfène) a été de 248 jours (±142,1) chez les patients suivis à 12 mois de traitement. La proportion de patients ne prenant plus de SELINCRO (nalméfène) augmentait progressivement de 4,9 % à 1 mois à 52,0 % à 12 mois.
Les principaux motifs d'arrêt[28] du SELINCRO (nalméfène) à 12 mois de suivi ont été :
- la survenue d'effets indésirables (14,8 %) ;
- l'amélioration clinique (14,8 %) ;
- le manque d'efficacité (10,5 %).

8.4.2.6 Suivi psychosocial, impact de l'alcool et qualité de vie selon le patient

Consultations de suivi

Selon le RCP de Selincro (nalméfène), le traitement doit être prescrit en association à un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool.
La plupart des patients suivis à 12 mois ont été vus en consultation par le médecin participant aux différentes visites de suivi : respectivement 80,1%, 74,6%, 79,7% et 83,6% des patients ont eu un bilan à 1, 3, 6 et 9 mois.

Atteinte des objectifs de consommation d'alcool

A 12 mois de suivi, l'objectif de réduction de consommation d'alcool était considéré atteint pour plus de la moitié (54,3%) des patients suivis, partiellement atteint pour plus d'un quart (26,6%) et non atteint pour environ un patient sur cinq (19,1 %).

Suivi psychosocial du patient par le médecin participant

La qualité des échanges avec le médecin participant concernant la consommation d'alcool et son impact dans le cadre de ce suivi psychosocial ont été évalués par le patient à l'aide d'un auto-questionnaire.

A l'inclusion, la plupart des patients estimaient avoir suffisamment parlé avec leur médecin de leur consommation d'alcool (84,4 %), de leur objectif de réduction de la consommation (80,9 %) et de l'impact sur leur état de santé général (75,8 %).

---
[28] Source : questionnaire médical de suivi

Parmi les 256 patients suivis à 12 mois, seulement un tiers des patients (n=79, 30,8 %) ont retourné leur auto-questionnaire à l'issue des 12 mois. La plupart des patients estimaient avoir suffisamment parlé avec leur médecin tout au long du suivi de leur consommation d'alcool (entre 86,7 % et 93,7 %), de la prise de SELINCRO (nalméfène) (entre 79,8 % et 91,7 %) et de l'impact de l'alcool sur la l'état de santé en général (entre 77,1 % et 86,9 %).

8.4.2.7 Tolérance

Parmi les 700 patients inclus, 146 patients soit environ un patient sur cinq (20,9 %) a présenté au moins un événement indésirable (EI) au cours des 12 mois de suivi.

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient : nausées (4,7 % des patients inclus), sensation de vertige/vertige (respectivement 2,7 % et 1,7 %), insomnie (2,4 %).
Près d'un patient sur cinq (18,4 %) a présenté au moins un EI potentiellement lié au SELINCRO (nalméfène). Le délai médian de survenue du premier événement indésirable lié au Selincro (nalméfène) par patient était de 2 jours après l'inclusion.
Des événements indésirables graves (EIG) sont survenus chez 40 patients (5,7 % des patients inclus) et ces EIG ont été considérés liés au traitement chez 24 patients (3,4 % des patients inclus).
Parmi les EIG potentiellement liés au traitement : une encéphalopathie hépatique au stade de coma avec mise en jeu du pronostic vital (un patient), des EIG non listé dans le RCP sont survenus chez 12 patients : trouble de l'équilibre ou troubles de la marche (3 patients), anxiété (2 patients), agressivité (1 patient), chirurgie du glaucome (1 patient) et chirurgie de la cataracte (chez le même patient), hypotonie (1 patient), idées négatives (1 patient), hépatite (1 patient), idées suicidaires (1 patient), inconfort musculaire (1 patient), jambes lourdes (1 patient), pensées négatives (1 patient), ralentissement psychomoteur (1 patient), sueurs nocturnes (1 patient), troubles de la vue (1 patient).

Un total de 12 patients (1,7 %) sont décédés après la survenue d'EIG : 5 décès ont été évalués comme non liés au traitement par SELINCRO (nalméfène) par le médecin participant et 7 décès pour lesquels le lien n'a pas été établi.

8.4.2.8 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude post-inscription 16117N (USE-PACT) à l'aide d'auto-questionnaires réalisés par les patients :

- Score AQoLS : auto-questionnaire permettant d'évaluer l'impact qu'a eu l'alcool sur la vie du patient au cours des 4 dernières semaines. Dans le cadre de l'étude USE-PACT, une version réduite de cette échelle a été utilisée (non validée). Les résultats à 12 mois de suivi étaient disponibles chez 78 patients (30 % des patients suivis à un an).

- L'échelle Sheehan : auto-questionnaire permettant d'évaluer l'impact de l'alcool sur le plan socioprofessionnel et familial. Les résultats à 12 mois de suivi étaient disponibles chez 58 patients (23 % des patients suivis à un an).

- Score EQ-5D-5L : auto-questionnaire permettant d'évaluer l'amélioration de la qualité de vie. Les résultats à 12 mois de suivi étaient disponibles chez 78 patients (30 % des patients suivis à un an).

Au vu du nombre important de données manquantes à 12 mois de suivi et des faibles effectifs analysés (23 % des patients suivis à 12 mois pour l'échelle Sheehan, 30 % pour le score EQ-5D-5L et le score AQoLS), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats y compris dans le sous-groupe de patients à « risque élevé ou très élevé » à l'inclusion (données disponibles pour 43 patients parmi 130 pour le score AQoLS, pour 42/130 pour EQ-5D-5L et pour 43/130 pour l'échelle de Sheehan). Les données disponibles ne permettent pas de conclure à un impact du SELINCRO (nalméfène) sur la qualité de vie des patients traités.

08.5 Données d’utilisation (issues de l’EGB)

L’étude USE-AM a été réalisée à partir des données de l’EGB afin de vérifier la représentativité des patients inclus dans l’étude USE-PACT.
L’étude USE-AM est une étude de cohorte historique réalisée en France à partir d’une base de données de remboursement de soins de l’Assurance Maladie (EGB, Echantillon Généraliste de Bénéficiaires), pour des patients ayant eu un premier remboursement de SELINCRO (nalméfène) avec un an de suivi.
L'EGB résulte d'un sondage au 1/97e sur le numéro de sécurité sociale des bénéficiaires de l'Assurance Maladie française, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins. Il permet de réaliser des études longitudinales et d’analyser le parcours individuel de près de 660 000 bénéficiaires en ville et à l’hôpital[29].
Cette étude a été menée entre le 1e janvier et le 31 décembre 2016.

Objectif principal
L’objectif principal de cette étude était de décrire l’utilisation du SELINCRO (nalméfène) d’après les données de remboursement de soins afin d’évaluer la représentativité des patients de l’étude post inscription 16117N (USE-PACT).

Critères d’inclusion
Les critères d’inclusion dans la cohorte étaient les suivants :
- Patient adulte (≥ 18 ans) ;
- Patient ayant eu un premier remboursement de SELINCRO (nalméfène) sur une période d’un an, entre le 1er janvier et le 31 décembre 2016 ;
- Patient avec au moins un an de suivi c'est-à-dire un an de couverture dans l’EGB ;
- Patient avec deux ans d’historique dans la base de données.

◗ Résultats

Population d’analyse
A partir des données de l’EGB, 548 patients avaient reçu un premier remboursement de SELINCRO (nalméfène) en 2016. Parmi ces patients, 486 avaient un suivi d’au moins un an (population d’analyse).

Médecins prescripteurs
Chez les patients identifiés dans l’étude USE-AM, SELINCRO (nalméfène) a été plus fréquemment prescrit par :
- les médecins généralistes : 46,3 % des patients identifiés dans USE-AM contre 23,0% des patients inclus dans USE-PACT ;
- les médecins exerçant en structure hospitalière mais dont la spécialité n’est pas précisée : 30,9 % des patients dans USE-AM ;
- les psychiatres : 14,6 % des patients dans USE-AM contre 13,3 % des patients dans USEPACT.

Caractéristiques des patients traités par SELINCRO (nalméfène)
Les patients identifiés dans l’étude USE-AM présentaient des caractéristiques générales à l’instauration du SELINCRO (nalméfène) similaires à celles des patients inclus dans l’étude USE-PACT. Les patients traités étaient majoritairement des hommes (69,5 %) avec un âge moyen de 49,5 (± 11,6) ans.

Antécédents et comorbidités psychiatriques
Le pourcentage de patients identifiés dans l’étude USE-AM ayant présenté des antécédents d’affection psychiatrique a été de 22,8 %, soit une proportion moindre que celle de l’étude USE-PACT (56,0 %)[30].

---
[29] SNDS, disponible sur : https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Composantes-du-SNDS [Consulté le 29/01/2021]
[30] Proportion de comorbidités psychiatriques chez tous les patients inclus dans l’étude USE-PACT (n=700)

Prise en charge antérieure des patients
Au moins un traitement spécifique contre l'alcoolisme avait été prescrit pour 30 % des patients (contre 51,7 % dans l'étude USE-PACT), les plus fréquemment retrouvés étant l'AOTAL (acamprosate) et le baclofène.

Caractéristiques de l'utilisation de SELINCRO (nalméfène)
Au cours de l'année de suivi, les patients recevaient en médiane 2 délivrances de SELINCRO (nalméfène) (primo-délivrance comprise), soit 1 mois de traitement pour les patients à raison d'un comprimé/jour. La moitié des patients (48,4 %) ont eu une seule délivrance (14 jours de traitement à raison d'un cp/j) et un patient sur cinq (19,5 %) deux délivrances.

Traitements associés
Des opioïdes et la buprénorphine ont été co-prescrits à l'initiation du SELINCRO (nalméfène), ce malgré la contre-indication pour un nombre restreint de patients : opioïdes retrouvés chez 7 patients (à la fois dans l'étude USE-AM et USE-PACT) et la buprénorphine chez un patient dans USE-AM (*versus* deux patients dans USE-PACT).
Comme dans l'étude USE-PACT (21 patients), des médicaments utilisés dans les troubles addictifs (dont l'alcoolodépendance) étaient co-prescrits pour 12 patients dans l'étude USE-AM, notamment l'acamprosate (retrouvé chez 8 patients dans USE-AM *versus* 12 patients[31] dans USE-PACT). Un traitement par Baclofène était également co-prescrit pour 11 patients dans USE-AM (*versus* 7 patients[31] dans USE-PACT).

Suivi des patients
Parmi les patients identifiés dans l'étude USE-AM, la quasi-totalité des patients (95,9 %) avaient au moins une consultation médicale dans l'année avec en médiane 8 consultations médicales par patient. En majorité, les patients étaient suivis par un médecin généraliste (79,0 % des patients avec au moins une consultation au cours du suivi).

Arrêt du traitement par SELINCRO (nalméfène)
Les résultats de l'étude USE-AM montrent que la quasi-totalité (91,8 %) des patients a arrêté le SELINCRO (nalméfène) (absence de délivrance pendant au moins trois mois) au cours de l'année suivant l'initiation du traitement, avec près d'un patient sur deux ayant eu une seule délivrance (48,4%) et un patient sur cinq (19,5 %) deux délivrances. Cependant, plus d'un patient sur dix (15,2 %) ont finalement repris le traitement après le premier arrêt.

Décès
Parmi les 486 patients identifiés dans l'étude USE-AM, 10 patients (2,1 %) sont décédés au cours du suivi. A ce stade, les causes de décès de l'année 2016 et 2017 n'étaient pas encore disponibles dans le SNDS.
Pour rappel, 12 décès (1,7 %) sont survenus à un an de suivi dans l'étude USE-PACT parmi les 700 patients inclus.

08.6 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation initiale de SELINCRO (nalméfène) dans « la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé » (avis du 4 décembre 2013)[1], la Commission de la Transparence avait considéré que la quantité d'effet observée avec le nalméfène (SELINCRO) dans les études était faible dans la sous-population de patients ayant un niveau de « consommation à risque élevé ou très élevé maintenu entre la visite de sélection et la visite de randomisation » (consommation ≥ 60 g/jour chez l'homme et ≥ 40 g/jour chez la femme), sous réserve d'un suivi psychosocial et d'une bonne observance du traitement. La Commission a octroyé un SMR modéré à SELINCRO (nalméfène) en association à un suivi psychosocial dans l'indication concernée ainsi qu'une ASMR IV par rapport à une prise en charge psychosociale seule dans cette indication. Elle avait associé cette évaluation à

[31] Parmi les 700 patients inclus dans l'étude USE-PACT.

une demande de données complémentaires sur le suivi en vie réelle des conditions d'utilisation de SELINCRO (nalméfène) et de son impact sur la morbidité, afin de procéder à une réévaluation dans un délai d'un an.

Le présent avis concerne donc la réévaluation du SMR de SELINCRO (nalméfène) et porte sur les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la Commission, ainsi que sur les données actualisées de tolérance.

◗ Etude post-inscription USE-PACT

L'étude USE-PACT est une étude non-interventionnelle, multicentrique, en ouvert, non comparative dont l'objectif était de décrire l'évolution à un an de la consommation d'alcool chez des patients débutant un traitement par SELINCRO (nalméfène) en pratique courante.
Les principaux critères d'inclusion ont été : un âge supérieur à 18 ans et l'initiation d'un traitement par SELINCRO (nalméfène).
Le critère de jugement principal évalué a été l'évolution de la consommation totale d'alcool (TAC) entre l'inclusion et 1 an de suivi.
Parmi les critères de jugement secondaires, ont été notamment évalués l'évolution de la TAC au cours des différentes visites de suivi jusqu'à 1 an, la variation du nombre de jours de forte consommation d'alcool et le niveau de risque de consommation d'alcool selon la définition de l'OMS.

Un total de 700 patients a été inclus (entre le 23 février et le 31 décembre 2016) et seulement un peu plus d'un tiers des patients (n= 256 ; 36,6 %) ont été éligibles pour l'analyse à 12 mois. Ils étaient âgés en moyenne de 48,5 ans. Ces patients ont été pris en charge par des médecins exerçant dans une structure spécialisée (57 %) (médecins généralistes (32 %), psychiatres (47 %), addictologue (28,4 %)), des médecins généralistes (30 %) et des psychiatres (13 %).
Il convient de souligner que parmi les 256 patients suivis à 12 mois, l'indication AMM qui est restreinte aux patients ayant une consommation d'alcool à risque élevé n'a été respectée que dans la moitié des cas : seulement 130 patients (50,8 %) présentaient un TAC élevé ou très élevé à l'inclusion ce qui correspond à l'indication de l'AMM de SELINCRO (nalméfène).
L'analyse principale a été effectuée chez les patients éligibles pour l'analyse à 12 mois (n=256) tandis qu'une analyse de sensibilité a été effectuée chez les patients à risque élevé ou très élevé et éligibles à l'analyse à 12 mois (n=130) et qui correspond à la population de l'AMM.
Les caractéristiques des patients éligibles pour l'analyse à 12 mois ayant une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé (n=130) étaient similaires aux caractéristiques des patients de l'analyse principale (n=256) et de l'ensemble des patients inclus (n =700).

Conditions d'utilisation de SELINCRO (nalméfène)

Les patients inclus dans USE-PACT ont pris en médiane 1 comprimé/jour de SELINCRO (nalméfène) (min-max : [0 ; 28] à 1 mois et [0 ; 56] à 6 mois) les 6 premiers mois puis ont diminué leur prise avec une médiane de 15 comprimés/mois à 9 mois (min-max : [0 ; 28]) puis 0 comprimé/mois à 12 mois (min-max : [0 ; 42]). La durée moyenne de prise de SELINCRO (nalméfène) a été de 248 jours chez les patients suivis à 12 mois de traitement.
La proportion de patients[32] arrêtant le traitement par SELINCRO (nalméfène) a augmenté progressivement au cours du suivi pour passer de 4,9 % à 1 mois de traitement, à 52,0 % à 12 mois.
Pour rappel, le pourcentage d'interruption du traitement par SELINCRO (nalméfène) a été de 40 % dans les études cliniques à 6 mois de traitement.
Les motifs d'arrêt du SELINCRO (nalméfène) ont été essentiellement : l'amélioration clinique (14,8 %), la survenue d'événements indésirables (14,8 %) et le manque d'efficacité (10,5 %).

Evolution de la consommation totale d'alcool entre l'inclusion et la fin du suivi à un an

Les données de suivi disponibles suggèrent une amélioration de la consommation totale d'alcool (TAC) avec une diminution du TAC médian dès le suivi à 1 mois, jusqu'à 6 mois puis la médiane restait stable jusqu'au suivi à 12 mois, avec une grande variabilité selon le niveau de risque de consommation d'alcool des patients.

---
[32] Patients de l'analyse principale (n=256)

Pour les 256 patients suivis à 12 mois, la moyenne de TAC était de 64,9 g/j (± 55,8) à l'inclusion et de 23,3 g/j (± 35,2) à 12 mois de suivi. La variation absolue moyenne du TAC a été de - 41,5 g/j (± 57,4) et la variation relative moyenne de - 37,7 % par rapport à l'inclusion, chez les patients suivis à un an.
Les résultats de l'analyse de sensibilité chez les patients à risque élevé (n=130) suggèrent que la réduction de la consommation à 12 mois a été plus marquée chez les patients ayant un niveau de risque de consommation d'alcool « élevé ou très élevé » à l'inclusion (variation absolue moyenne du TAC = - 71,0 g/j (± 64,0), variation relative moyenne du TAC = - 67,4 % par rapport à J0).
La proportion de patients présentant un risque « élevé / très élevé » selon la définition de l'OMS diminuait au cours du suivi allant de 50,7 % des patients à l'inclusion à 14,9 % des patients à 12 mois de suivi. Pour rappel, dans les études cliniques, environ 80 % des patients présentaient un niveau de risque élevé ou très élevé, à l'inclusion.

Nombre de jours de forte consommation (HDD)
Les données de suivi disponibles suggèrent une diminution de jours de forte consommation d'alcool au cours du suivi. Pour les 256 patients suivis à 12 mois, le HDD moyen à l'inclusion était de 16,2 jours sur 28 jours (± 10,5) et de 5,4 j/28j (± 9,2) à 12 mois de suivi. La variation absolue moyenne du HDD a été de - 10,7 j/28j (± 11,7) et la variation relative moyenne du HDD a été de - 36,7 % par rapport à J0.
Les résultats de l'analyse de sensibilité chez les patients à risque élevé (n=130) suggèrent que la réduction de la consommation à 12 mois a été plus marquée chez les patients ayant un niveau de risque de consommation d'alcool « élevé ou très élevé » à l'inclusion (variation absolue moyenne du HDD = - 15,8 j/28j (± 11,3) et variation relative moyenne du HDD = - 64,7 % par rapport à J0).

Suivi psychosocial
La plupart des patients ont été vus en consultation par le médecin participant aux différentes visites de suivi (respectivement 80,1%, 74,6%, 79,7% et 83,6% des patients ont eu un bilan à 1, 3, 6 et 9 mois). A 12 mois de suivi, l'objectif de réduction de consommation d'alcool a été considéré atteint pour plus de la moitié (54,3%) des patients.
A l'inclusion, la plupart des patients estimaient avoir suffisamment parlé de leur consommation d'alcool (84,4 %), de leur objectif de réduction de la consommation (80,9 %) et de l'impact sur leur état de santé général (75,8 %). A l'issue des 12 mois de suivi, seulement 79 des 256 patients (30,8 %) ont retourné leur autoquestionnaire d'évaluation de la qualité d'échange avec le médecin et la plupart des patients estimaient avoir suffisamment parlé avec leur médecin tout au long du suivi de leur consommation d'alcool (entre 86,7 % et 93,7 %), de la prise de SELINCRO (nalméfène) (entre 79,8 % et 91,7 %) et de l'impact de l'alcool sur la l'état de santé en général (entre 77,1 % et 86,9 %).

Qualité de vie
La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude post-inscription à l'aide d'auto-questionnaires réalisés par les patients.
Au vu du nombre important de données manquantes à 12 mois de suivi et des faibles effectifs analysés, il n'est pas possible de conclure à un impact du SELINCRO (nalméfène) sur la qualité de vie.

Tolérance
Près d'un patient sur cinq (18,4 %) a présenté au moins un événement indésirable potentiellement lié au SELINCRO (nalméfène).
Des événements indésirables graves (EIG) sont survenus chez 40 patients (5,7 % des patients inclus) et ces EIG ont été considérés liés au traitement chez 24 patients (3,4 % des patients inclus). Parmi les EIG potentiellement liés au traitement : une encéphalopathie hépatique au stade de coma avec mise en jeu du pronostic vital a été rapportée chez un patient et des EIG non listés dans le RCP sont survenus chez 12 patients (notamment des troubles de l'équilibre ou troubles de la marche et l'anxiété). Un total de 12 patients (1,7 %) sont décédés après la survenue d'événements indésirables graves : 5 décès ont été évalués comme non liés au traitement par SELINCRO (nalméfène) par le médecin participant et 7 décès pour lesquels le lien n'a pas été établi.

Données d'utilisation issues de l'EGB

L'étude USE-AM a été réalisée à partir des données de l'EGB afin de vérifier la représentativité des patients inclus dans l'étude USE-PACT. Un total de 486 patients[33] a été inclus dans cette étude.
Les patients identifiés dans l'étude USE-AM présentaient des caractéristiques générales à l'instauration du SELINCRO (nalméfène) similaires à celles des patients inclus dans l'étude USE-PACT.

L'étude USE-AM et l'étude USE-PACT ont différé par les points suivants :

- absence de données sur la consommation d'alcool des patients inclus dans l'étude USE-AM ce qui ne permet pas de conclure sur la représentativité des patients inclus dans l'étude post-inscription USE-PACT,
- au cours de l'année de suivi, une proportion élevée de patients qui n'ont pas continué le traitement : les patients recevaient en médiane 2 délivrances de SELINCRO (nalméfène) (primo-délivrance comprise), soit 1 mois de traitement[34] pour les patients à raison d'un comprimé/jour. La moitié des patients (48,4 %) ont eu une seule délivrance et un patient sur cinq (19,5 %) deux délivrances ; ces résultats diffèrent de l'étude USE-PACT où seuls une minorité des patients (4,9 %)[35] arrêtaient le SELINCRO (nalméfène) à un mois de suivi.
- les résultats de l'étude USE-AM ont montré que la quasi-totalité (91,8 %) des patients avait arrêté[36] le SELINCRO (nalméfène) (*versus* 52,0 % dans l'étude USE-PACT) au cours de l'année suivant l'initiation du SELINCRO (nalméfène). Cependant, plus d'un patient sur dix (15,2 %) ont finalement repris le traitement après le premier arrêt.
- le traitement par SELINCRO (nalméfène) était fréquemment prescrit par les médecins généralistes dans l'étude USE-AM (46,3 % des patients identifiés dans USE-AM contre 23,0% des patients inclus dans l'analyse principale de l'étude USE-PACT, en soulignant que le système de codage des médecins n'était pas de même nature dans les deux études).

Parmi les 486 patients identifiés dans l'étude USE-AM, 10 patients (2,1 %) sont décédés au cours du suivi (les causes de décès n'étaient pas encore disponibles dans le SNDS).

Données actualisées de tolérance

Depuis la précédente évaluation par la Commission en 2013, une étude post-autorisation a été réalisée entre aout 2014 et juin 2017 (incluant 1355 patients). Les EI rapportés étaient déjà connus pour le nalméfène.
L'évaluation des données de tolérance des PSUR sur la période du 25 février 2013 au 24 février 2020 a conduit à de nouvelles modifications du RCP avec notamment l'ajout de la contre-indication de l'utilisation concomitante d'opioïdes (en particulier méthadone et buprénorphine) avec le nalméfène suite à des cas de syndrome de sevrage rapportés ayant parfois nécessité une hospitalisation.

Discussion

Les résultats disponibles issus de l'étude post-inscription USE-PACT sont à interpréter avec précaution compte tenu des incertitudes principalement liées aux points suivants :

- un nombre important des perdus de vue à 12 mois de suivi dans l'étude USE-PACT (63,4 % des patients inclus versus 40 % dans les études cliniques) pouvant induire un biais dans la quantification de l'effet réel du traitement ;
- une analyse de la consommation totale d'alcool (TAC) sans prise en compte de l'arrêt ou non du SELINCRO (nalméfène) au cours du suivi. Par conséquent, les résultats sur l'évolution de la consommation d'alcool ne peuvent être directement imputés au traitement par SELINCRO (nalméfène), mais à l'ensemble de la prise en charge incluant le SELINCRO (nalméfène) ;
- un faible nombre de patients à risque élevé ou très élevé de consommation d'alcool qui correspond à l'indication de l'AMM de SELINCRO (nalméfène), suivis à 12 mois (environ 19 % des patients inclus) ;

---

[33] Patients ayant eu un premier remboursement de SELINCRO (nalméfène) en 2016 avec un suivi d'un an.
[34] Une boite de SELINCRO (nalméfène) contient 14 comprimés.
[35] Parmi les patients suivis à un an.
[36] Absence de délivrance pendant au moins trois mois.

- l'adhésion au traitement et les arrêts fréquents du traitement au cours de l'année suivant l'initiation de SELINCRO (nalméfène) (91,8 % dans l'étude USE-AM et 52 % dans l'étude USE-PACT) avec également une médiane de seulement deux délivrances de SELINCRO (correspondant à 1 mois de traitement) selon les données rapportées par l'étude USE-AM,
- des données de qualité de vie disponibles chez un très faible nombre de patients, ce qui ne permet pas à conclure de l'impact de SELINCRO (nalméfène) sur la morbidité.
- un nombre de décès plus important dans l'EPI que dans les essais cliniques : 12 décès dans USE-PACT (n=700) mais qui ne semblait pas pouvoir être attribués au traitement, contre 4 décès sur l'ensemble des études cliniques (2 dans le groupe placebo (n=797) et 2 dans le groupe nalméfène (n=1144).

Parmi les risques mentionnés initialement dans le PGR lors de l'obtention de l'AMM figurait l'utilisation hors AMM (consommation à risque moyen ou faible, abus d'alcool sans dépendance). Les données de l'étude post-inscription USE-PACT ont mis en évidence une utilisation en dehors de l'indication AMM pour la moitié des patients suivis à 12 mois dans la mesure où l'AMM est notamment restreinte aux patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé.
Au total, les nouvelles données observationnelles sont cohérentes avec les données issues des essais cliniques. Elles montrent une baisse de la consommation d'alcool des patients toujours dans les soins à 12 mois, baisse qui est plus marquée chez les patients à risque élevé ou très élevé à l'inclusion, mais ces données présentent des limites notamment en termes de transposabilité (faibles effectifs, données limitées à 12 mois de suivi…). Elles ne permettent par conséquent pas d'établir de conclusions formelles sur l'impact de SELINCRO (nalméfène) sur la morbidité et sur la qualité de vie.
En conséquence, SELINCRO (nalméfène) reste cependant susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical identifié dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients à risque élevé ou très élevé.

08.7 Programme d'études

Aucune étude n'a été citée par le laboratoire dans son dossier.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'alcoolo-dépendance primaire sont pluridisciplinaires et incluent notamment la psychothérapie ou les associations d'anciens buveurs, les médicaments, l'hospitalisation. Employés simultanément ou consécutivement dans des proportions variables, ces soins sont proposés pour traiter un trouble polymorphe.
Le suivi psychosocial des patients est essentiel tout au long du traitement médicamenteux instauré. Il existe un accord professionnel fort pour considérer que le soutien psychologique assuré par tout thérapeute formé, est le fondement même de la prise en charge de toute personne en difficulté avec l'alcool[37]. La Société Française d'Alcoologie (SFA) rappelle dans ses différentes recommandations que « la prescription d'un traitement médicamenteux, tout spécialement dans les conduites addictives, doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale et qu'un traitement médicamenteux ne peut être la seule intervention addictologique ». L'EMA rappelle que les traitements pharmacologiques sont indiqués uniquement en tant que traitement d'appoint[13].

A l'heure actuelle, six médicaments ont une AMM dans le cadre de la prise en charge de l'acoolo-dépendance dans les deux indications suivantes :

[37] Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage, conférence de consensus ANAES-SFA, 2001.

- trois médicaments indiqués dans le maintien de l'abstinence après sevrage : AOTAL 333 mg et ses génériques (acamprosate), les génériques de REVIA 50 mg (naltrexone, REVIA n'étant plus commercialisé), et ESPERAL 500 mg (disulfirame) ;
- trois médicaments indiqués dans la réduction de la consommation d'alcool, chez les patients à risque élevé :
  - SELINCRO (nalméfène) ;
  - deux spécialités à base de baclofène indiquées uniquement après échec des autres traitements médicamenteux disponibles : BACLOCUR (baclofène) et BACLOFENE ZENTIVA (baclofène).

Place dans la stratégie thérapeutique de SELINCRO (nalméfène) :

La prise en charge de l'alcoolo-dépendance repose sur des moyens thérapeutiques pluridisciplinaires (psychothérapie, associations d'anciens buveurs, médicaments, hospitalisation, suivi psychosocial …). Lorsqu'un traitement médicamenteux est envisagé dans le cadre d'une prise en charge globale de l'alcoolodépendance, SELINCRO (nalméfène) demeure, en association à un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool, le médicament de première intention dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement. Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient.

Le choix de l'instauration de SELINCRO parmi les différentes aides médicamenteuses et non médicamenteuses repose sur une décision partagée entre le médecin et le patient après information loyale du patient sur les différentes options thérapeutiques qui existent et sur leurs caractéristiques, en particulier le profil de tolérance des médicaments et notamment les risques de dissociation ayant été rapportés dans les études cliniques avec SELINCRO.

Dans l'étude observationnelle française mise en place à la demande de la Commission suite à l'évaluation du 04 décembre 2013, il a été identifié un profil de patients inclus sur le niveau de risque de consommation d'alcool plus large que celui validé par l'AMM de SELINCRO (nalméfène). Par conséquent, la Commission rappelle que, dans un souci de bon usage, le traitement par SELINCRO (nalméfène) doit être réservé uniquement aux patients à risque élevé de consommation d'alcool (consommation d'alcool > 60 g/jour pour les hommes et > 40 g/jour pour les femmes selon les niveaux de risque de consommation d'alcool de l'OMS). De plus, les patients ne doivent pas présenter de symptômes physiques de sevrage ni nécessiter un sevrage immédiat, conformément à l'indication de l'AMM.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

◗ L'alcoolodépendance est une pathologie grave et chronique, pouvant engager le pronostic vital du patient. Elle peut induire à long terme des atteintes viscérales digestives, hépatiques, du système nerveux central et des troubles psychiques. La consommation régulière et excessive d'alcool peut également avoir des répercussions négatives sur la vie sociale (désinsertion sociale, familiale et professionnelle) et entrainer une dégradation importante de la qualité de vie et des dommages pour la collectivité.
◗ La spécialité SELINCRO 18 mg, comprimé pelliculé (nalméfène) entre dans le cadre d'un traitement curatif, qui vise à réduire la consommation excessive d'alcool, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé ou très élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.

SELINCRO (nalméfène) doit être instauré uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables reste faible.

◗ Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

◗ SELINCRO (nalméfène) demeure, en association à un suivi psychosocial continu axé sur l'observance thérapeutique et la réduction de la consommation d'alcool, le médicament de première intention dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiatement. Le bénéfice potentiel du traitement est conditionné par l'observance du patient (cf. paragraphe 09. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :
- de la gravité de l'alcoolodépendance et de sa prévalence élevée, estimée entre 1,5 et 2 millions de personnes dépendantes à l'alcool en France,
- du besoin médical important à disposer de thérapeutiques, dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients à risque élevé ou très élevé,
- de la réponse partielle au besoin identifié au regard des données modestes sur la réduction de la morbidité issues des trois études de phase III et des nouvelles données observationnelles de l'étude post-inscription,
- du poids sociétal et de l'enjeu majeur de santé publique de repérage des consommateurs à risque et de réduction de leur consommation,
- de la possibilité offerte par le nalméfène de repérage et d'accompagnement médical des patients dépendants, et de renforcement des messages de réduction des risques, ce qui pourrait contribuer à apporter une réponse au besoin de santé publique,

SELINCRO 18 mg, comprimé pelliculé (nalméfène) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SELINCRO 18 mg, comprimé pelliculé (nalméfène) reste modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

◗ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Population cible

La population cible de SELINCRO (nalméfène) correspond aux patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat.
Dans cette population, SELINCRO (nalméfène) doit être débuté uniquement chez les patients pour lesquels une consommation d'alcool à risque élevé persiste 2 semaines après l'évaluation initiale.

La population cible de SELINCRO (nalméfène) n'a pas été modifiée depuis la dernière évaluation[1] et pourrait être estimée au maximum à 280 000 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Autres demandes

Pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence, dans son avis initial du 04 décembre 2013, une étude observationnelle de suivi en vie réelle (USE-PACT) a été mise en place par le laboratoire. L'analyse des résultats finaux de cette étude a mis en évidence une prescription en dehors de l'indication restreinte de l'AMM pour près de la moitié des patients évalués (49 % ; n=126/256) pour lesquels la consommation d'alcool a été inférieure (≤ 60 g/jour pour les hommes et ≤ 40 g/jour pour les femmes) à celle retenue par l'AMM de SELINCRO (nalméfène) à l'inclusion.

Face à ce constat d'utilisation en dehors du cadre de l'AMM, la Commission rappelle que, dans un souci de bon usage, le traitement par SELINCRO (nalméfène) doit être réservé uniquement aux patients à risque élevé de consommation d'alcool (consommation d'alcool > 60 g/jour pour les hommes et > 40 g/jour pour les femmes selon les niveaux de risque de consommation d'alcool de l'OMS). De plus, les patients ne doivent pas présenter de symptômes physiques de sevrage ni nécessiter un sevrage immédiat, conformément à l'indication de l'AMM.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 3 mars 2021 Date d'adoption : 24 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Fédération Nationale des Amis de la Santé)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	SELINCRO 18 mg, comprimé pelliculé plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 14 comprimé(s) (CIP : 34009 274 434 8 0)
Demandeur	LUNDBECK
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25 février 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale
Code ATC	N07BB5 (médicament utilisé dans la dépendance à l'alcool)